

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE ^{N°} 214

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

Raymond-Henry-Joseph VILLEY-DESMESEREST

Né à Caen (Calvados) le 23 janvier 1913

Interne des Hôpitaux de Paris

Les Sympathomes
embryonnaires

Président : M. LEREBoullet, Professeur

PARIS

Librairie Louis ARNETTE

2, rue Casimir-Delavigne

1941

ANNÉE 1941

N°.....

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

Raymond-Henry-Joseph VILLEY-DESMESEREST

Né à Caen (Calvados) le 23 janvier 1913

Interne des Hôpitaux de Paris

Les Sympathomes
embryonnaires

Président : M. LEREBoullet, Professeur

PARIS

Librairie LOUIS ARNETTE

2, rue Casimir-Delavigne

1941

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLEY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BÉNARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique Médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LERÉBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	VELTER.
	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY Pathologie médicale.
 BERNARD (E.). Pathologie médicale.
 BEZANÇON (J.). Hydrologie.
 BONNET Bactériologie.
 BOULANGER . Chimie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROUET Pathologie médicale.
 BULLIARD ... Histologie.
 CACHERA Pathologie médicale.
 CORDIER Anatomie.
 COSTE Pathologie médicale.
 COUVELAIRE
 (Roger) Urologie.
 DELARUE ... Anatomie pathologique.
 DELAY Pathologie médicale.
 DEGREGZ (H.). Physique.
 DESOILLE ... Médecine légale.
 DIGONNET .. Obstétrique.
 DOGNON Physique.
 FEVRE..... Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BREN-
 TANO..... Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD ... Parasitologie.
 GARCIN Pathologie médicale.
 M^{me} GAUTHIER-
 VILLARS ... Anatomie pathologique.
 N... Physiologie.
 DE GENNES .. Pathologie médicale.

MM.

GIROUD Histologie.
 HAGUENAU .. Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOL.. Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LENÈGRE Pathologie médicale.
 M^{me} J. LÉVY.. Pharmacologie.
 MARCHAL ... Pathologie médicale.
 MÉNÉGAUX .. Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET .. Pathologie médicale.
 MOUQUIN ... Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAIL-
 LIS Pathologie chirurgicale.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU Obstétrique.
 TURPIN Pathologie médicale.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.



III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-
 BERT Physiologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER. Pathologie chirurgicale.
 HUGUENIN.... Anatomie pathologique.

MM.

Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER .. Obstétrique.
 NEVEU-
 LEMAIRE .. Parasitologie.
 PIEDELIEVRE. Médecine légale.
 VAUDESCAL . Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	Clinique médicale.	BASSET.	Clinique chirurgicale.
BRULÉ.		BROCQ.	
CATHALA		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
CHEVALLIER		DE GAUDART	
DONZELOT.		D'ALLAINES.	
DUVOIR.		FEY.	
GASTINEL		LEVEUF.	
LAROCHE (G.).		MOULONGUET.	
MOREAU		MOURE.	
LIAN.		QUÉNU.	
SÉZARY.			
	MM.		
	ECALLE.	Clinique obstétricale.	
	ME TZGER.		
	PORTES.		
	VIGNES.		

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
N... ..	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. LEREBoullet

*Professeur d'Hygiène et Clinique
de la première enfance
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Assistés
Membre de l'Académie de Médecine*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. LELONG
Médecin des Hôpitaux

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN BERNARD
Chef de Clinique à la Faculté

A MES MAÎTRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

EXTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR SAUVE
MONSIEUR LE PROFESSEUR BRINDEAU
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LANTUEJOUL
MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN RACHET
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ALAJOUANINE

INTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR P. BOURGEOIS
MONSIEUR LE DOCTEUR MONBRUN
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEREBOULLET
MONSIEUR LE DOCTEUR PAISSEAU
MONSIEUR LE DOCTEUR CLAUDE GAUTIER
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ALAJOUANINE

A MES MAITRES
DE L'ECOLE DE MEDECINE DE CAEN

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. LECORNU
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. GUIBE
MONSIEUR LE PROFESSEUR G. DESBOUIS
MONSIEUR LE DOCTEUR G. MAUGEAIS
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. MORICE
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. VIGOT
MONSIEUR LE DOCTEUR H. LE RASLE
MONSIEUR LE PROFESSEUR CHAPERON
MONSIEUR LE PROFESSEUR COLLIN

A MES CAMARADES DU 117^e R. I.

INTRODUCTION

Ce travail a pour point de départ une observation peu banale. Nous l'avons recueillie sous la direction de M. le Professeur LEREBoullet et de M. le Professeur agrégé M. LELONG, à l'Hospice des Enfants-Assistés, où la petite malade fut hospitalisée, de décembre 1937 à octobre 1938. Nous en avons suivi de près les épisodes, avec les conseils précieux de M. Jean BERNARD, chef de clinique à la Faculté.

L'histoire, résumée en quelques mots, est la suivante : chez une enfant de cinq ans se développent d'abord une anémie importante coïncidant avec une tumeur de l'hypocondre gauche, dont l'origine splénique paraît longtemps vraisemblable. Puis surviennent de multiples tumeurs craniennes accompagnées d'exophtalmie et de stase papillaire. Une ponction sternale montre l'infiltration de la moëlle par des cellules malignes, tandis que la radiographie du squelette révèle des désordres diffus. Le diagnostic de crypto-leucémie à tumeurs est plausible. Mais l'examen histologique d'une tumeur cranienne prélevée apprend qu'il s'agit en fait d'un sympathome embryonnaire, né de la médullo-surrénale gauche, très vraisemblablement, et ayant essaimé sur le squelette

et la moëlle osseuse. L'évolution se poursuit rapidement vers la mort.

En dépit de ses lacunes, et bien qu'aucun examen anatomique post-mortem n'ait pu être pratiqué, cette observation nous a paru doublement intéressante. Elle illustre un aspect clinique peu connu en France des tumeurs sympathiques. Elle attire l'attention sur la troublante ressemblance de sympathomes avec certaines affections des organes hématopoïétiques.

M. le Professeur LEREBoullet et M. le Professeur agrégé LELONG ont bien voulu nous confier le soin de sa publication. Nous les remercions de l'honneur qu'ils nous ont fait, et nous tenons à leur dire notre reconnaissance profonde pour l'enseignement incomparable et les conseils bienveillants que nous avons trouvés auprès d'eux.

Tout récemment, grâce à l'extrême obligeance de M. le Professeur agrégé HUGUENIN, nous avons observé un second cas de sympathome.

Le sujet de ce travail appelait une étude histologique approfondie et ardue. On aimerait, pour parler des sympathomes embryonnaires, s'être familiarisé avec les nombreuses tumeurs qui leur ressemblent, connaître à fond les éléments délicats de leur identification. Les circonstances nous ont malheureusement empêché d'aller dans cette voie aussi loin qu'il eût fallu. On est en droit de nous le reprocher. Par ailleurs, les documents relatifs à ces neuroblastomes sympathiques sont disparates. Une bonne partie d'entre eux est faite d'erreurs de diagnostic rétros-

pectivement corrigées. Bien souvent la tumeur primitive, ou bien fut méconnue jusqu'à la vérification anatomique, ou bien fut mal interprétée; et les métastases, si étrangement stéréotypées, peuvent également donner le change. Il en résulte qu'une part d'interprétation hypothétique est inévitable dans une étude d'ensemble de la question. La méthode peut sembler défectueuse, et l'on trouvera peut-être regrettable en plusieurs endroits un manque de précision que nous n'essaierons pas de dissimuler. Pourtant, parmi beaucoup de faits douteux, — qui rendent impossible une évaluation sérieuse de la fréquence des sympathomes — un ensemble clinique caractéristique, et des critères histologiques indiscutables, émergent. Ils sont déjà classiques, une littérature assez abondante même les exprime.

Nous avons réuni ces notions anatomo-cliniques dans un premier chapitre qui n'est qu'une revue générale. Nous donnerons ensuite nos deux observations. Puis nous analyserons d'un peu plus près certains traits cliniques intéressants. Les manifestations métastatiques ostéo-médullaires de notre observation 1 nous retiendront particulièrement : *l'envahissement total* du squelette et de la moëlle lui confère une certaine originalité, et l'on a rarement l'occasion, croyons-nous, d'observer des faits de cet ordre, en pathologie infantile, sous un aspect aussi saisissant.

Enfin nous envisagerons la difficulté du diagnostic clinique de certains sympathomes. En parcourant quelques relations de tumeurs malignes du jeune âge,

nous avons été frappé par le nombre de cas identifiés avec peine, et, semble-t-il, sans conviction. Or, devant certains d'entre eux, comme nous essaierons de le montrer, l'hypothèse d'un neuroblastome sympathique n'eût pas été déplacée. Cette curieuse variété de tumeur n'est peut-être pas exceptionnelle.

M. Jean BERNARD a été pour nous un guide infiniment précieux. A chaque instant nous avons fait appel à sa compétence et à son amitié. La meilleure part de ce travail lui est due.

M. le Professeur H.-L. ROCHER a eu l'obligeance de nous communiquer les coupes histologiques de son très beau cas.

LES SYMPATHOMES EMBRYONNAIRES

DEFINITION ET HISTORIQUE

On connaît deux sortes de tumeurs susceptibles de se développer aux dépens du sympathique ou des paraganglions : les tumeurs du tissu différencié, « adulte » (ganglioneuromes et paragangliomes), — et les sympathomes embryonnaires, développés aux dépens des cellules primordiales, sympathogonies ou sympathoblastes.

La plupart des *ganglioneuromes* se présentent comme des tumeurs bénignes à évolution lente, formées d'éléments nerveux adultes, plus ou moins bien différenciés mais toujours reconnaissables.

La plupart des *sympathomes embryonnaires* sont des tumeurs malignes, évoluant rapidement et donnant des métastases ; leur origine nerveuse n'est jamais évidente histologiquement, car elles se développent à partir des cellules nerveuses très embryonnaires, encore indifférenciées ; leur siège habituel est la partie médullaire de la glande surrénale ou les paraganglions juxta-aortiques.

L'opposition entre sympathome embryonnaire et ganglioneurome est donc formelle. Et rien ne l'illustre mieux qu'un rapide coup d'œil historique.

La connaissance des ganglioneuromes fut l'œuvre d'histologistes. Ils furent isolés du groupe complexe des « neuromes » dès que l'on reconnut à leurs caractères propres les cellules ganglionnaires et les fibres nerveuses. Avant la fin du siècle dernier, on savait l'existence de ces « neuromes du sympathique ».

La connaissance des sympathomes embryonnaires est due, elle, à la logique des embryologistes. Il fallut à proprement parler les deviner, leurs caractères histologiques n'imposant nullement, à première vue, l'idée de tumeur nerveuse. Ce fut une découverte du raisonnement plus encore que du microscope, intimement liée à l'étude du système paraganglionnaire. A vrai dire, on conçoit que les sympathomes embryonnaires aient difficilement trouvé leur place dans la nosologie : ce sont des tumeurs bien surprenantes. Non seulement leur apparence microscopique laisse errer le diagnostic très loin des tumeurs nerveuses, mais aussi la plupart d'entre elles ont pour point de départ la médullaire surrénale ou un paraganglion voisin : siège trompeur.

Avant 1907, plusieurs descriptions typiques avaient bien été publiées; elles reçurent plus tard leur désignation authentique, le diagnostic de sympathome fut établi rétrospectivement par d'autres que leurs auteurs. Car ces observations, depuis celle de PARKER (1881) qui paraît être la plus ancienne, s'intitulaient

sarcome ou tumeur lymphomateuse de la région surrénale.

Ainsi ce n'est pas parmi les tumeurs nerveuses mal classées, mais parmi les tumeurs conjonctives et parmi les tumeurs des tissus hématopoïétiques publiées, que se cachaient les sympathomes embryonnaires (1). Le plus curieux est que l'essentiel avait été dit au point de vue clinique sur ces tumeurs, au nom des sarcomes surrénaux, dans le mémoire de PEPPER (1901) et dans celui de R. HUTCHISON (1907) avant qu'il fût question d'y mêler le sympathique.

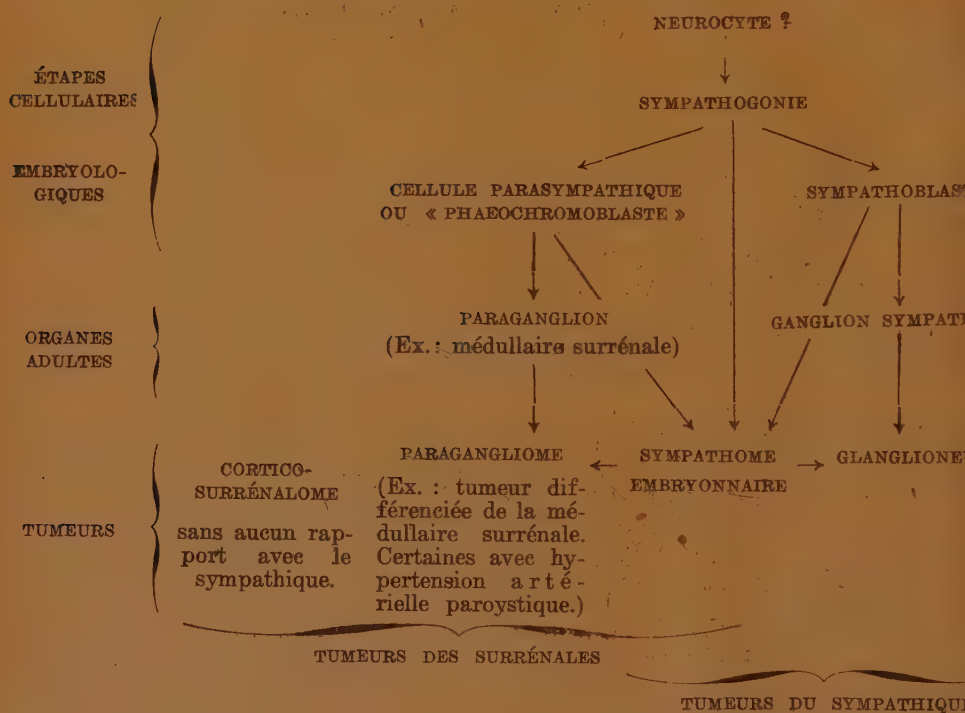
L'identification ne fut possible qu'une fois rattachées au système sympathique les formations paranganglionnaires. Les travaux de WIESEL (1905), d'ALEZAIS et PEYRON (1907), de WRIGHT (1910) eurent à ce propos une importance considérable. La médullaire surrénale, avant de dévier vers le type glandulaire, dérive embryologiquement des ébauches sympathiques : il est logique que les tumeurs embryonnaires qui prennent naissance à son niveau soient des sympathomes.

L'anatomie pathologique a donné raison à cette manière de voir. ALEZAIS et PEYRON, WRIGHT, puis d'autres auteurs, MARCHAND, PICK et BIELSCHOWSKY, MASSON, LANDAU, HERXHEIMER, WAHL, DUNN, etc., s'attachèrent à l'étude histologique délicate de ces

(1) Il semble que nous ne soyons pas très éloignés, actuellement encore, de cette première étape historique. La documentation sur les sympathomes embryonnaires devra sans doute encore revendiquer quelques publications de prétendus lymphomes et sarcomes.

sympathomes embryonnaires et réussirent à définir des éléments de diagnostic. Et ces données, qui autorisèrent la révision des observations anciennes, permettent aujourd'hui l'identification de ces tumeurs, qu'elles siègent au niveau de la médullaire surrénale ou en n'importe quel point du système sympathique (1).

Le schéma ci-dessous aidera à définir la place du sympathome embryonnaire par rapport aux autres tumeurs du sympathique et de la surrénale.



(1) VIRCHOW avait soupçonné dès 1864 la nature nerveuse de certaines tumeurs surrénales, mais c'était pour les ranger parmi les *gliomes*. Plus tard, cette interprétation erronée fut reprise par plusieurs auteurs, en particulier par KUSTER (1905), qui décrit déjà très bien les rosettes et les fibrilles.

Une étude critique des sympathomes embryonnaires, très approfondie et abondamment illustrée, a été faite par P. BÉRARD, dans sa thèse écrite sous l'inspiration du Professeur PEYRON (1931). D'assez nombreuses publications, surtout américaines, ont vu le jour depuis cette date. En France, M. COMBY a consacré, en 1919 puis en 1938, deux revues générales aux sympathomes. MM. LESNÉ, ROCHER, LOMBARD, SABRAZÈS et DUPÉRIÉ, DEBRÉ et LHERMITTE en ont communiqué des cas. Tout dernièrement, MM. ROUSSY et HUGUENIN ont commenté devant la Société de Neurologie une observation d'un grand intérêt.

En 1931, BÉRARD pouvait appuyer son travail sur 57 observations de sympathomes embryonnaires. Nous en avons consulté 91 nouvelles. Mais le nombre des sympathomes connus est certainement très supérieur à ces chiffres. Les auteurs anglo-saxons qui font allusion à leurs statistiques personnelles parlent de 18 cas (BLACKLOCK), 25 cas (STERN et NEWNS), 32 cas (LEWIS), 55 cas (OBER). SCOTT et OLIVER en avaient réuni 83 cas en 1933. REDMAN en relève 113 entre 1930 et 1938; il estime à 275 le nombre des cas publiés.

Au reste, trop de tumeurs sympathiques embryonnaires sont encore méconnues et rapportées sous d'autres noms pour qu'on puisse établir un recensement valable. Il est illusoire actuellement de prétendre en évaluer la fréquence.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'aspect macroscopique des sympathomes embryonnaires, la forme, le volume de la tumeur primitive, sont, à lire les observations, des caractères assez variables. Les tumeurs sont souvent encapsulées et bosselées, comme tant d'autres tumeurs. A la coupe, à peu près toujours, on observe des *zones hémorragiques*; l'ensemble de la tumeur peut même avoir un aspect hémorragique diffus. Et cette particularité importante se retrouve dans les métastases : lorsqu'il existe des métastases craniennes, elles ont l'aspect « gelée de groseilles ».

Le siège de la tumeur primitive, dans la très grande majorité des cas, c'est la médullaire surrénale ou bien un paraganglion voisin. La tumeur est donc rétropéritonéale et pararénale. Il en était ainsi dans 123 observations sur 148. Quelquefois (18 cas au moins) les deux surrénales sont atteintes. Dans un cas de Sturtevant et Kelly, la tumeur s'étendait en hauteur, contre le rachis, de la 5^e vertèbre dorsale au rein gauche.

Les autres localisations ont été : le médiastin postérieur (chaîne thoracique), le petit bassin (sympathique pelvien), le cou (sympathique cervical), l'intestin ou le mésentère (plexus de Meissner et d'Auerbach), le plexus cœliaque. BÉRARD cite plusieurs tumeurs du type sympathome rencontrées au niveau du ganglion de Gasser.

On a vu des *sympathomes embryonnaires multiples*. Dans un cas publié par MARCHAND en 1880 comme « tumeurs de type lymphocytaire », quatre tumeurs intéressaient les deux surrénales, le ganglion cervical supérieur droit et le plexus cœliaque. Un des malades de DOUB avait deux tumeurs surrénales et une troisième tumeur « au contact de la 2^e vertèbre cervicale ».

Dans une observation de CAPALDI, les deux surrénales et deux ganglions sympathiques cervicaux étaient atteints, etc...

L'envahissement du canal rachidien par la tumeur, lombaire ou médiastinale, est six fois signalé.

Les *métastases* sont presque constantes et très souvent multiples. Elles atteignent avec prédilection le squelette et le foie. Voici leur répartition dans 120 observations détaillées :

Foie : 64 fois.

Crâne et orbites : 52 fois.

Métastases multiples du squelette : 37 fois.

Ganglions lymphatiques : 37 fois.

Pancréas : 17 fois.

Reins : 12 fois.

Poumons : 9 fois.

Tissu sous-cutané et peau : 9 fois.

Ovaires : 5 fois.

Testicules : 2 fois.

Rate : 5 fois.

Cœur : 2 fois.

Méninges : 2 fois.

Hypophyse : 2 fois.

Seins : 1 fois.

Muscles : 1 fois.

F.-R. OBER (de Boston) a observé un sympathome généralisé à la quasi totalité des organes et des tissus.

Fait remarquable, le cerveau et la moëlle épinière, souvent comprimés, ne sont jamais envahis par le processus néoplasique.

Nous aurons plus loin l'occasion de voir que les localisations métastatiques s'ordonnent électivement suivant des types anatomo-cliniques très bien définis.

HISTOLOGIQUEMENT, le diagnostic de sympathome repose maintenant sur des bases solides.

Deux données, les seules qui présentent d'ailleurs une réelle valeur pratique pour l'interprétation des coupes, doivent y conduire :

1° La disposition des noyaux en « *rosettes* », en certains points de la préparation.

2° L'existence de fines *fibrilles*, groupées en rubans ou éparpillées entre les cellules.

Mais il faut convenir qu'à un examen un peu rapide la coupe évoque souvent, beaucoup plus qu'une tumeur nerveuse, une tumeur lymphatique ou conjonctive.

Au faible grossissement, la préparation apparaît constituée par de grandes plages de cellules d'apparence uniforme, plus ou moins nettement circonscrites par des trousseaux fibreux. On n'aperçoit qu'avec

difficulté la trame fibrillaire qui forme le fond de la préparation. C'est dans l'ensemble une image très monotone. Il y a souvent des zones hémorragiques.

Au fort grossissement, les éléments de l'identification peuvent être précisés.

A. - *Les cellules* sont, suivant les cas ou les régions de la préparation, de trois types :

a) Petites cellules à noyau foncé ovoïde ou sphérique, à protoplasme très mince, parfois imperceptible (la cellule semble se réduire à son noyau arrondi). Le noyau est pourvu d'un réseau chromatique dense, le plus souvent dépourvu de nucléoles. Le protoplasma, quand il est visible, se réduit à une mince auréole chromophile. Parfois cependant il est plus étendu et sans limites cellulaires nettes.

Les cellules sont certes très analogues à celles de certains sarcomes, surtout des lymphosarcomes. Mais il est non moins certain qu'elles possèdent très rigoureusement les caractères des *éléments embryonnaires sympathogoniques*, dont les petits noyaux foncés et arrondis sont presque complètement nus.

b) Cellules un peu plus volumineuses, ovalaires ou polygonales, à noyau clair, à protoplasme plus abondant.

La chromatine est raréfiée, et se condense plutôt au voisinage de la membrane nucléaire. De nombreux noyaux sont en pycnose.

Ces cellules rappellent encore des cellules sarcomeuses. Elles ont dans quelques cas une forme et

des dimensions qui pourraient faire penser à des plasmocytes.

Mais surtout elles sont tout à fait comparables aux *sympathoblastes* qui succèdent aux sympathogonies dans l'embryogénie des éléments sympathiques.

c) *Cellules multinucléées*, groupées en certains endroits de la préparation, très caractéristiques mais souvent peu nombreuses. Leur cytoplasme a tendance, à la périphérie, à se présenter sous l'aspect fibrillaire, et les noyaux s'orientent alors volontiers en files dans le sens des fibrilles. (Il est vraisemblable que les formations fibrillaires que l'on distingue sur les coupes entre les cellules dérivent du cytoplasme par ce processus, après éparpillement puis disparition des noyaux.)

Qu'il s'agisse de petites cellules à noyau foncé, de cellules à noyau clair ou de cellules multinucléées, on ne peut jamais y mettre en évidence les granulations de Nissl des cellules nerveuses adultes.

Dans quelques cas on a signalé des dépôts de mélanine.

B. - *Les rosettes* sont constituées par des noyaux, au nombre d'une vingtaine en moyenne, à la périphérie d'une masse cytoplasmique dépourvue de limites cellulaires. Le cytoplasme a habituellement une structure finement fibrillaire. L'ensemble a un diamètre de 30 à 40 μ en moyenne.

C'est une disposition très originale, et très caractéristique des tumeurs sympathiques embryonnaires:

elle rappelle en effet très exactement la *capsule sympathogonique*. « Les rosettes de tumeurs », écrivent ALEZAI et PEYRON, « reproduisent, avec des différences secondaires dans la forme parfois irrégulière, et les dimensions plus considérables, celles du processus embryologique normal » (1).

Mais elles sont souvent peu nombreuses, et visibles seulement à la périphérie. Elles peuvent faire totalement défaut dans des étendues importantes de la tumeur. Parfois, absentes dans la tumeur primitive, elles sont trouvées cependant au niveau des métastases.

Les rosettes ne sont qu'un stade transitoire dans l'évolution histologique.

C. - *Les fibrilles*, isolées ou groupées en trousseaux, coupées sous des incidences diverses, forment un feutrage délicat entre les éléments ou les îlots cellulaires. Elles sont fines, et diversement orientées, constituant un mince réticule. Ça et là on rencontre, parmi les rubans fibrillaires, un noyau fusiforme et étroit.

(1) Il est curieux de noter qu'on retrouve des rosettes sur les coupes des *neuroblastomes* et *médulloblastomes* du système nerveux central, ce qui confirme la valeur significative de ces formations et ce qui constitue un argument en faveur de l'origine commune (neurocyte) du sympathique et du système nerveux central. Les épendymogliomes du cerveau, de la moëlle, et les neuro-épithéliomes de la rétine comportent aussi dans certains cas des rosettes, auxquelles ALEZAI et PEYRON réservent le nom de « pseudo-rosettes » et une signification différente (le centre de ces pseudo-rosettes paraît dépourvu de cytoplasme).

Leurs affinités vis-à-vis des colorants ne sont pas celles du tissu conjonctif : ce feutrage fibrillaire ne doit pas être confondu avec un feutrage collagène. Le Van Gieson les colore en jaune et non en rouge, le trichrome de Masson ne les imprègne pas, avec la fuchsine-aniline de Mallory elles sont vues en rose rougeâtre et non en bleu.

Il semble bien qu'elles proviennent d'une transformation du cytoplasme, lui-même volontiers fibrillaire, nous l'avons vu, à sa périphérie.

Contrairement à ce qui se passe dans le ganglioneurome, les méthodes d'imprégnation des neurofibrilles (par exemple celle de Bielchowsky) restent souvent négatives.

Hémorragies intratumorales, cellules indifférenciées, rosettes, fibrilles, tels sont les éléments du diagnostic anatomique des sympathomes embryonnaires. Répétons que ce diagnostic exige une certaine compétence et un examen attentif. Pour peu que l'on ait affaire à un cas dépourvu de rosettes, et que l'on fasse porter l'examen sur une plage sans fibrilles, on risquera toujours de s'arrêter au diagnostic tant de fois porté de sarcome ou de lymphome.

Ainsi que l'écrit MEUNIER, « il faut être prévenu de ce qu'on doit chercher et s'appliquer systématiquement à cette recherche sur les préparations microscopiques, sinon la confusion avec les lymphosarcomes est fatale ».

Dans les métastases hépatiques et ganglionnaires, rosettes et fibrilles sont le plus souvent introuvables.

Signalons enfin que lorsque la tumeur occupe la place de la glande surrénale, son point de départ médullaire peut être confirmé par l'examen histologique. A la périphérie du tissu tumoral, on retrouve en effet des éléments normaux de la couche corticale.

VARIÉTÉS HISTOLOGIQUES.

Mais l'aspect histologique des sympathomes embryonnaires n'est pas uniforme. Les auteurs distinguent deux variétés correspondant à un stade embryonnaire différent.

Les sympathogoniomes sont les tumeurs dérivées des seules sympathogonies. On les voit exclusivement constituées par les petites cellules rondes à noyau foncé et à cytoplasme presque inexistant. Les rosettes y sont rares. Les cellules peuvent être tassées en grandes nappes denses sans tissu interposé, ou bien groupées en alvéoles séparés par des bandes de tissu fibreux. Les fibrilles sont rares.

Ce sont les moins différenciés, « les plus embryonnaires » des sympathomes. Ce sont ceux qui possèdent au maximum la ressemblance avec les sarcomes lymphoïdes.

Les sympathoblastomes dérivent des sympathoblastes. Leurs cellules (cellules à noyau clair et cellules multinucléées) plus différenciées, leurs fibrilles généralement plus abondantes sont relativement aisés à reconnaître.

Cette distinction histologique et embryologique correspond à une nuance sensible dans le degré de malignité de la tumeur, le sympathogoniome, tumeur la plus « embryonnaire » étant aussi la plus maligne.

En fait, une *forme intermédiaire* entre ces deux types est beaucoup plus fréquemment rencontrée que le sympathogoniome pur ou le sympathoblastome pur. On a créé pour elle le terme « sympatho-gonioblastome ». Y figurent, parmi le réseau fibrillaire, tous les types cellulaires que nous avons décrits, et très fréquemment des rosettes (1).

Parmi les cas de sympathome embryonnaire rapportés par Stern et Newas, il y avait, selon ces auteurs, 6 sympathogoniomes, 9 sympathoblastomes, 16 « sympathogonioblastomes ».



De cette étude histologique sommaire des sympathomes embryonnaires, il convient donc de retenir : que ces tumeurs nerveuses offrent à l'examen microscopique, en dépit de leur ressemblance étonnante avec certaines tumeurs sarcomateuses ou hématopoïétiques, des caractéristiques suffisantes pour permettre

(1) SYMMERS a observé la *transformation d'un sympathogoniome en sympathoblastome* : une tumeur récidivante de la région scapulaire, extirpée quatre fois, se présentait comme un sympathogoniome aux deux premières interventions, comme un sympathoblastome les deux autres fois. Ce n'est qu'un cas particulier, nous le verrons, dans les remaniements histologiques des sympathomes.

leur identification : disposition en rosettes, trame fibrillaire; qu'elles ne sont pas sans analogies avec les neuroblastomes ou médulloblastomes du système nerveux central; qu'elles diffèrent franchement des ganglio-neuromes, tumeurs « adultes » du sympathique, dont les caractéristiques histologiques sont les suivantes : cellules de type ganglionnaire pourvues de granulations basophiles de Nissl, noyau à nucléole central, fibrilles nerveuses (axones et dendrites) s'échappant des cellules.

L'étude clinique confirmera cette opposition entre nos sympathomes, tumeurs malignes à métastases de l'enfance, et les ganglioneuromes, tumeurs souvent solitaires évoluant lentement chez un adulte ou un adolescent.

Pourtant, il faut encore faire une place à des *tumeurs de type intermédiaire, tenant du sympathome et du ganglioneurome*. Elles ne sont pas exceptionnelles; BÉRARD, qui les a spécialement étudiées, en avait relevé 26 cas en 1931. Le plus souvent il s'agit de tumeurs histologiquement panachées : on découvre sur la coupe des plages de cellules indifférenciées sur un fond fibrillaire avec quelques rosettes, et d'autres zones au niveau desquelles les cellules sont typiquement ganglionnaires. Suivant les cas prédomine le type sympathome ou le type ganglioneurome. Mais parfois les choses se passent d'une façon bien plus étrange : dans 2 cas cités par BÉRARD, l'un de MARTIUS, l'autre de ROBERTSON, la tumeur primitive (cervicale et pelvienne) était de type embryon-

naire, mais une tumeur accessoire avait la structure d'un ganglioneurome pur. Dans un cas de WOLLSTEIN, inversement, un ganglioneurome surrénal coïncidait avec des métastases osseuses à type embryonnaire.

Ces tumeurs intermédiaires, « *ganglioneuro-blastome* », « *neuroblastoma gangliocellulare* », « *ganglioneuroma imperfectum* », où l'on voit simultanément des cellules aux divers stades de la différenciation nerveuse, attestent l'origine commune des ganglioneuromes et des sympathomes. Tumeurs « embryonnaires » et tumeurs « adultes » du sympathique diffèrent sans doute quant à leur point de départ chronologique, mais diffèrent surtout par leur processus évolutif. Les facteurs qui commandent ce processus nous sont inconnus, exception faite pour la notion de l'âge, qui n'est qu'exceptionnellement mise en défaut. Précisément, la révision histologique a souvent montré que beaucoup de cas de « ganglioneuromes » observés chez l'enfant appartenaient en réalité à cette catégorie de tumeurs intermédiaires. On doit y ranger aussi, semble-t-il, la plupart des cas publiés comme « ganglioneuromes malins » (Dunn), tel celui de MM. Lombard et Montpellier.

Fait plus curieux encore, la *transformation histologique d'un sympathome embryonnaire en ganglioneurome* est quelquefois manifeste. CUSHING et WOLBACH ont publié en 1927 l'histoire d'une tumeur sympathique thoracique, occupant la région juxtavertébrale; cette tumeur avait été identifiée en 1911 sur

une biopsie comme un sympathoblastome avec rosettes; elle fut extirpée par CUSHING en 1921 et l'examen histologique conclut à un ganglioneurome typique, avec, il est vrai, quelques zones encore d'aspect embryonnaire. Le 13 janvier 1940, dans la discussion qui suivit une communication de CHANDLER et NORCROSS à l'American Medical Association, M. F.-R. OBER (de Boston) citait à nouveau 2 cas de sympathomes embryonnaires transformés spontanément en ganglioneuromes bénins. Il semble donc que l'on doive admettre la possibilité de remaniements histologiques au sein des tumeurs du sympathique. L'observation de MM. ROUSSY et HUGUENIN, dont nous parlerons plus bas, en est un nouvel exemple frappant.

Ainsi l'anatomie pathologique invite-t-elle à comprendre dans la lignée des tumeurs du sympathique ou des paraganglions, par ordre d'« ancienneté » embryologique : les sympathogoniomes, les « sympathogonioblastomes », les sympathoblastomes, les formes intermédiaires, et les ganglioneuromes.

Dans ce même ordre la malignité va en décroissant, tandis que s'élève l'âge auquel ces tumeurs ont coutume d'être observées.

Mais certaines d'entre elles semblent susceptibles, au cours de leur évolution, de passer d'un type à l'autre.

ETUDE CLINIQUE

AGE.

Les sympathomes embryonnaires sont des tumeurs de l'enfant. On ne les voit guère qu'avant 15 ans. Dans la statistique de STERN et NEWNS par exemple, qui comporte 23 sympathomes, 12 malades étaient des nourrissons de moins de 2 ans, les 11 autres avaient entre 2 et 8 ans.

L'adulte, beaucoup plus souvent porteur de ganglioneurome, ne serait cependant pas absolument réfractaire au sympathome, puisque BÉRARD cite 12 cas indiscutables chez des sujets de plus de 30 ans, parmi ses 57 observations. Mais c'est là une proportion qu'on est bien loin de retrouver dans les publications ultérieures, où pour 91 cas, 4 seulement concernent des adultes.

SEXE.

Les sympathomes embryonnaires sont un peu plus nombreux dans le sexe masculin.

SYMPTOMES.

Deux facteurs commandent la physionomie clinique des sympathomes embryonnaires. Ce sont : le siège de la tumeur primitive, et la répartition des métastases. Mais dans aucune affection tumorale les métastases n'occupent une place aussi prépondérante.

I. - TYPE : TUMEUR SYMPATHIQUE ISOLÉE.

Cette éventualité ne correspond pas à l'aspect habituel des sympathomes. Il n'est pas fréquent que l'enfant soit examiné avant la phase d'extension métastatique. Cela peut arriver cependant, en particulier dans les localisations rares des sympathomes, lorsqu'il s'agit par exemple d'une *tumeur cervicale, pelvienne, intestinale ou médiastinale postérieure*. On conçoit que la masse néoplasique soit décelée dans ces cas de façon précoce. Mais on ne voit pas quels arguments il serait possible d'alléguer en faveur du diagnostic de sympathome. C'est à l'histologiste qu'en fait le problème se pose (1).

Chez un malade de CAPALDI, chez le premier malade de QUIRIN, et chez 2 malades de J.-A. CHANDLER, la tumeur médiastinale, qui avait envahi le canal rachidien par l'espace intervertébral, s'était révélée par une *paraplégie*.

Dans l'immense majorité des cas, la tumeur est, nous l'avons vu, *surrénale* ou *juxta-surrénale*. C'est donc une tumeur profonde, et qui n'entraîne qu'un minimum de troubles fonctionnels. Lorsqu'elle devient perceptible à travers la paroi, son volume est déjà considérable; il est très difficile d'en apprécier le point de départ. Et, de fait, dans les cas (comme

(1) Deux données devraient pourtant autoriser l'hypothèse de sympathome embryonnaire. Le jeune âge du sujet d'abord. Le siège de la tumeur ensuite, qui (comme la chaîne sympathique) est *paravertébrale*, aussi bien au cou que dans le thorax ou les lombes.

ceux que nous rapportons) où la tumeur primitive est enregistrée en premier, l'erreur de diagnostic topographique est la règle. Splénomégalie, hépatomégalie, ou sarcome du rein, voilà les diagnostics auxquels on s'arrête.

Plus souvent la tumeur primitive passe longtemps inaperçue. Les métastases, par contre, ne tardent pas à apparaître, et à conférer à la traduction clinique de l'affection l'un ou l'autre des aspects que nous allons décrire. Deux tableaux anatomo-cliniques, très différents, appartiennent aux sympathomes. Le premier, sympathome surrénal avec métastases hépatiques, est connu sous le nom de syndrome de PEPPER. L'autre, sympathome surrénal avec métastases osseuses, principalement craniennes, est le syndrome de HUTCHISON.

II. - TYPE PEPPER.

Cet auteur a décrit en 1901, chez des nouveau-nés ou de très jeunes nourrissons, plus souvent chez des filles, un syndrome caractérisé par un accroissement accéléré de l'abdomen avec cachexie et mort rapide. A l'examen, très gros foie, sans fièvre, sans ictère, sans splénomégalie. A l'autopsie, noyaux intrahépatiques multiples ou néoplasme hépatique diffus et tumeur de la surrénale. PEPPER pensait avoir affaire à des « sarcomes congénitaux du foie et de la surrénale ». Il s'agissait de sympathomes surrénaux avec métastases hépatiques.

Le syndrome de PEPPER ne s'observe guère que dans

les premières semaines de la vie. Il semble bien que le sympathome existe dès la période fœtale, car l'hépatomégalie, ou la tumeur abdominale (prise parfois pour une grosse rate ou un gros rein) sont très souvent constatées dès la naissance (1).

La malignité, dans cette forme qui correspond habituellement à un sympathogoniome, est extrême.

Nous avons compté, sur 148 sympathomes, 42 syndromes de PEPPER.

Un cas récent et typique est celui dont M. LESNÉ a communiqué l'histoire à la Société de Pédiatrie le 26 décembre 1926. Il s'agissait d'un enfant de 2 mois porteur d'une énorme hépatomégalie. Le lobe gauche simulait une tumeur splénique. L'autopsie révéla en outre une tumeur bilatérale de la médullaire surrénale, à l'intérieur d'un tissu corticosurrénal normal. M. Lesné put faire le diagnostic histologique de sympathome, non sans noter que la tumeur « à un examen superficiel, pouvait être prise pour un lymphosarcome ».

Dans une observation de M^{lle} M. ERLICH (de Varsovie) la tumeur de la surrénale gauche avait été perçue dès la naissance, et prise pour une grosse rate. L'enfant, mort à 1 mois, était porteur de noyaux métastatiques dans le foie, les poumons, les muscles, le cœur et la peau.

(1) L'hépatomégalie a pu même être la cause d'une dystocie (HAGSTRÖM).

La tumeur surrénale siège un peu plus fréquemment à droite qu'à gauche. Il n'est pas rare qu'elle soit bilatérale.

Dans la règle, on ne trouve pas de métastases en dehors du foie. Il n'y a cependant là rien d'absolu. Le pancréas, les poumons peuvent être envahis, *parfois même le squelette*.

III. - TYPE HUTCHISON.

Le syndrome d'HUTCHISON est beaucoup plus fréquent. Dans sa description, de 1907, bientôt suivie par celle de TILESTON et WOLBACH, R. HUTCHISON relatait que certains « sarcomes » de la surrénale entraînaient des métastases au niveau du crâne, des orbites, et des os longs, et s'accompagnaient d'un certain degré d'anémie. Il citait 10 observations.

La plupart des sympathomes embryonnaires réalisent ce syndrome.

Il s'agit ici d'enfants de 2 à 10 ans en moyenne. Le début avant 3 mois, par opposition au syndrome de PEPPER, est tout à fait exceptionnel, quoique possible. Ce sont plus souvent des garçons que des filles.

Des douleurs dans les jambes, parfois aux aines, aux épaules ou au niveau du rachis, voilà presque toujours le premier symptôme enregistré, et, pendant des semaines, presque le seul. Douleurs peu intenses d'ailleurs, semble-t-il, et soumises à des éclipses et à des recrudescences. L'enfant est un peu pâle, sa courbe pondérale n'est pas satisfaisante. Il a presque

toujours de la fièvre, et à chaque retour des phénomènes douloureux correspond un crochet thermique. On trouve en l'examinant de petits ganglions inguinaux, cervicaux, axillaires. Mais l'examen local des régions douloureuses, des articulations des membres, est négatif. Parfois, on relève, disséminées sur les téguments, de petites taches érythémateuses, ou des éléments urticariens.

On porte habituellement le diagnostic de rhumatisme, alors qu'il s'agit déjà de métastases squelettiques diffuses, et que le processus de raréfaction osseuse se verrait déjà sur les clichés.

Il en est ainsi pendant plusieurs semaines, parfois 3 ou 4 mois. La tumeur abdominale peut se révéler au cours de cette période, mais le fait est inconstant.

Puis, un jour, apparaissent une ou plusieurs *nodosités sous le cuir chevelu*. Elles se multiplient bientôt dans les régions frontales, pariétales, occipitales, temporales. Le zygoma est lui-même très souvent tuméfié.

Ces tumeurs acquièrent des dimensions variant entre celles d'une noisette et d'une mandarine. Elles sont au début d'une dureté osseuse, mais en s'accroissant elles se ramollissent pour devenir semi-fluctuantes à leur sommet. Elles adhèrent au périoste. Les téguments restent aisément mobilisables à leur niveau.

Dans les territoires correspondant aux bosses crâniennes, toutes les observations signalent une *circulation veineuse collatérale* très anormalement déve-

loppée. Le réseau veineux dilaté déborde souvent la zone des tumeurs et finira par intéresser la totalité des régions frontale et temporales avec une disposition asymétrique.

FLEMING et DAVIDSON, auscultant par l'intermédiaire du stéthoscope appliqué sur les tumeurs, ont perçu un « souffle cranien ».

L'exophtalmie suit de peu, et parfois précède l'apparition des bosses craniennes. Elle est unilatérale ou bilatérale. Souvent très prononcée, elle suggère l'idée, du reste exacte, de tumeurs orbitaires rétrooculaires. Elle n'est pas pulsatile.

Les *ecchymoses palpébrales* et le *gonflement des paupières* sont des symptômes constants, qui peuvent précéder l'exophtalmie et les nodosités craniennes (1).

Ce crâne bosselé, ces ecchymoses palpébrales et cette exophtalmie, donnent à l'enfant un faciès extraordinaire : c'est la « tête de grenouille » (frog-face), tout à fait caractéristique. « Un masque spécial, inoubliable », dit Meunier qui insiste sur l'importance pratique de cet aspect pour suggérer l'idée de sympathome. Le même « masque » figure toutefois au tableau clinique du chlorome.

(1) A propos de ces ecchymoses palpébrales accompagnant des lésions osseuses, HUTCHISON dénonce une erreur de diagnostic parfois commise : le scorbut infantile.

Si l'on vient à ponctionner une des tumeurs crâniennes, on retire avec peine un liquide épais sanguinolent, où l'on trouve des cellules tumorales. Mais ces cellules sont, sur les frottis, d'identification très délicates. Une biopsie permettra seule un examen histologique concluant.

Entre temps, la *tumeur abdominale* s'est accrue, elle est devenue presque toujours palpable.

Ses dimensions sont bientôt énormes. Elle occupe l'hypocondre et le flanc en entier, elle va jusqu'à l'ombilic. Son relief est quelquefois visible sous la paroi. Encore faut-il la localiser à la région surrénale; on y pense rarement si l'on ne connaît déjà le tableau clinique des sympathomes embryonnaires. Faute d'en être averti, on se trouve devant un ensemble clinique bien embarrassant. Alors que le diagnostic est en réalité évident à ce stade, et que M. COMBY a pu écrire: « Quand une tumeur abdominale se voit dans le premier âge associée à une tumeur de la tête ou à des dépôts secondaires dans les os longs, il s'agit presque certainement d'un neuroblastome. »

Tandis que les symptômes céphaliques se sont ainsi groupés, que la tumeur abdominale s'est presque toujours extériorisée, *l'état général* n'a décliné que lentement. L'anémie s'est un peu accentuée, elle est habituellement de type hypochrome et très banale, avec une réaction myéloïde modérée. Le poids, sujet à quelques irrégularités, se maintient très souvent station-

naire. Parfois même il s'accroît lentement. La fièvre est à peu près constante, avec quelques fluctuations périodiques.

Parallèlement à cette fièvre et aux poussées douloureuses dans les membres, dans la cage thoracique et le rachis, la *généralisation osseuse* poursuit son œuvre. On peut la suivre sur les radiographies du squelette, observer les progrès des lacunes de raréfaction et des réactions périostées que nous envisagerons plus loin. Les lésions sont considérables et très étendues. Cliniquement d'ailleurs, la pression des côtes, du bassin, des épiphyses humérales et fémorales est douloureuse. Certaines localisations sont appréciables à la vue et au palper. tuméfactions mal limitées au-dessus desquelles les téguments sont rosés et chauds. Mais les fractures sont exceptionnelles.

La *durée* de la maladie est variable : de 2 mois à 2 ans et davantage.

Dans les formes prolongées, la dernière période ajoute aux tumeurs, aux douleurs osseuses, à l'anémie, à la fièvre oscillante, diverses complications. En s'accroissant, l'exophtalmie peut atteindre un degré inaccoutumé; c'est alors une véritable protrusion des globes oculaires, qui ne va pas sans entraîner des lésions ulcéreuses et nécrotiques graves de la cornée, la panophtalmie même (STURTEVANT, MYERS). L'hypertension intracrânienne est très fréquente : elle se traduit entre autres signes par une mydriase intense,

et la disjonction des sutures craniennes ; à la stase papillaire succède plus tard l'atrophie optique. Les métastases sous-cutanées, micronodulaires, sont fréquentes. On peut voir une paraplégie par compression médullaire, un ictère par compression des voies biliaires, des œdèmes des membres inférieurs.

Mais il est remarquable que dans presque toutes les observations l'absence de troubles nerveux d'origine cérébrale est soulignée. Réserve faite pour l'hypertension intracrânienne, l'intégrité du cerveau paraît à peu de chose près constante. Et l'intelligence est intacte jusqu'à la mort.

Dans certains cas la tumeur primitive reste jusqu'au bout inaccessible à l'examen. MALDAGUE, instruit par la publication de MEUNIER, l'a recherchée chez sa malade avec le plus grand soin, et ne l'a perçue que sous anesthésie générale.

A l'autopsie, la tumeur primitive, rétropéritonéale, coiffe ou englobe le rein. Elle correspond à la surrénale, ou bien elle est juxtasurrénale et dépend probablement d'une surrénale accessoire. Elle siège un peu plus souvent à gauche qu'à droite, mais peut être bilatérale.

Au niveau de crâne, des amas de bouillie rougeâtre correspondent aux bosses sous-périostées. Mais cet aspect peut s'étendre de façon diffuse à l'ensemble du squelette crânien, dont les os irrégulièrement épaissis sont entièrement recouverts à leur surface d'un tissu mou de néoformation. Il s'agit, dit MEUNIER,

d'une « nappe tumorale » doublant le crâne. La dure-mère est refoulée, parfois un peu épaissie, mais intacte, ainsi que le cerveau, toujours respecté. (Une hémorragie cérébelleuse, dans un cas de PETERMAN, et une hémorragie ventriculaire, signalée par GAREISO, VERGNOLLE et PETRE, sont les seules exceptions que nous ayons relevées à cette règle.) La base du crâne participe aux processus, les orbites sont comblées par le même tissu de néoformation, né le plus souvent de la portion externe.

On trouve, mais d'une façon un peu moins constante, des lésions analogues dans les côtes, le sternum, et certains os longs.

Dans un grand nombre de cas, le foie ne contient pas de métastases. Et pendant longtemps l'opposition entre le syndrome de HUTCHISON et le syndrome de PEPPER n'en était que plus catégoriquement exprimée. Les sympathomes essaïmaient ou bien dans le foie, ou bien dans le squelette. Beaucoup d'observations, en fait, mettent cette loi en défaut. Le foie, dans les sympathomes du type HUTCHISON, peut fort bien renfermer des noyaux métastatiques, ainsi qu'à peu près tous les viscères, les ganglions, et la peau. Les muscles, par contre, ne sont qu'exceptionnellement envahis. La rate est très souvent indemne.

Syndromes de PEPPER et d'HUTCHISON n'en restent pas moins, on l'a vu, deux types anatomocliniques bien tranchés. Dans le premier la tumeur existe vraisemblablement dès la naissance, l'hépatomégalie est

constante, l'enfant ne vit que quelques semaines. Dans le second, que l'on observe dans la seconde enfance, et plus exceptionnellement chez le nourrisson, les tumeurs craniennes et orbitaires et les douleurs osseuses sont les symptômes principaux.

Dans un mémoire paru en 1911 à propos de 56 tumeurs des surrénales, qu'il appelle « sarcomes » ou « carcinomes » mais dont beaucoup sont des sympathomes embryonnaires, R.-S. FREW a avancé que la répartition métastatique était liée au siège droit ou gauche de la tumeur primitive. De ses 27 tumeurs de la surrénale gauche, 23 avaient donné des métastases craniennes, 12 envahissaient les côtes. L'exophtalmie existait 18 fois, surtout à gauche. 6 cas seulement comportaient des noyaux hépatiques. Les 29 tumeurs de la surrénale droite atteignaient 20 fois le foie, 13 fois le rein (11 fois à droite), 9 fois la plèvre et le poumon, 6 fois seulement le crâne et 1 fois les côtes, jamais les membres. L'exophtalmie, rare, n'existait qu'à droite. FREW faisait de ces observations un argument en faveur de la dissémination par voie lymphatique.

D'autres auteurs, après lui, ont soutenu que l'exophtalmie des sympathomes apparaissait d'abord du côté correspondant à la tumeur primitive.

Il ne semble pas que ces singulières constatations se soient confirmées par la suite. Il est exact que la surrénale droite est plus souvent en cause dans le syndrome de PEPPER, la gauche dans celui d'HUTCHI-

son. Mais les exceptions à la loi de FREW, que l'on remarque déjà dans sa propre statistique, sont nombreuses dans les publications récentes. D'imposantes statistiques américaines s'inscrivent en faux contre la systématisation topographique de l'auteur anglais. L'âge du malade, le type histologique de la tumeur, d'autres facteurs probablement que nous ignorons, ont plus d'importance que le côté intéressé. Il y a lieu de remarquer, d'ailleurs, que l'atteinte des deux surrénales est fréquente.

Il faut enfin mentionner que certaines observations de sympathome surrénal ne se laissent ranger dans aucun de nos deux types anatomo-cliniques. Par exemple nous avons relevé un cas de B. KWARTIN et D.-R. TWISS, sympathoblastome indiscutable de la surrénale médullaire, n'ayant d'autres métastases que ganglionnaires. Un cas de DOANE et SOLIS COHEN, sympathome surrénal avec métastases dans les deux reins, la veine rénale, l'oreillette droite et les deux poumons (la localisation cardiaque était la seule apparente cliniquement). Un cas ancien de DUNN, concernant un enfant de 14 ans : métastases ganglionnaires et hépatiques, aucun symptôme osseux. Une observation curieuse de GAREISO, VERGNOLLE et PETRE : sympathome absolument typique de la surrénale gauche chez un garçon de 11 ans, métastase (?) hypophysaire avec hypertrichose, développement exagéré des organes génitaux, hypertension intracrânienne et destruction de la selle turcique, hémorragie cérébrale. Etc.

Mais ces aspects cliniques atypiques sont très rares. La symptomatologie des tumeurs embryonnaires du sympathique est en somme extrêmement schématique. La tumeur est-elle cervicale, coccygienne, mésentérique, médiastinale ? Elle attire de bonne heure l'attention, mais sa nature ne sera guère indiquée que par l'examen histologique. S'agit-il, c'est le cas habituel, d'une tumeur de la région surrénale ? Les métastases sont caractéristiques, dans le « type PEPPER » du nouveau-né comme dans le « type HUTCHISON » de l'enfant.

MALIGNITE — RADIOTHERAPIE

La malignité de ces tumeurs est presque toujours très grande.

Les nouveau-nés porteurs d'un sympathome type PEPPER meurent en quelques semaines. Le syndrome d'HUTCHISON a une durée de quelques mois à 2 ans.

La radiothérapie a été maintes fois mise en œuvre. Elle a presque toujours une certaine efficacité temporaire : le volume des tumeurs décroît, les signes osseux rétrocedent, les bosses craniennes peuvent disparaître. Fait curieux, la rétrocession des tumeurs se manifeste à *retardement* : elle n'est en général appréciable qu'après plusieurs semaines de traitement.

Mais la rémission est incomplète et de courte durée. Bientôt la dissémination néoplasique reprend son cours inexorable. Chez notre malade I la radiothé-

rapie fut inopérante et mal supportée. Son action était manifestement insuffisante dans notre observation II.

De rares observations font pourtant favorablement exception.

Ainsi LEHMAN paraît avoir obtenu dans un cas la guérison définitive par ablation de la tumeur (enfant de 11 mois).

MM. P. LOMBARD et J. MONTPELLIER ont extirpé en 1936 un sympathome surrénal pesant 900 grammes (sympathogonioblastome) chez un enfant de 3 ans. Un an après l'intervention, l'enfant était en parfaite santé, sans aucun indice de métastase.

En 1937, M. ROCHER a publié l'histoire très intéressante d'un sympathome embryonnaire pelvien apparemment guéri après radiothérapie. La tumeur, découverte à l'âge de 6 mois, était perceptible dans la région sous-ombilicale droite; elle encombrait surtout la cavité pelvienne, et comportait un prolongement postérieur au contact du sacrum. Le diagnostic histologique, indiscutable, fut établi sur une biopsie de ce prolongement. La tumeur fut soumise à la radiothérapie du 16 janvier au 4 mars 1935. A la fin du traitement elle commençait à régresser, et cette régression se poursuivit ultérieurement. En juin 1935, on ne sentait plus de tuméfaction pelvienne au toucher rectal; en mai 1937 il ne restait aucune trace de tumeur à l'examen clinique, et l'état général était parfait. Radiologiquement des dépôts de calcification

étaient visibles en marge de la base du sacrum, et au niveau de l'échancrure sciatique. A aucun moment on n'avait enregistré de localisation métastatique.

MM. R. DEBRÉ, J. LHERMITTE, P. UHRY, R. PARIS et M^{lle} ŒHMICHEN ont rapporté à la séance du 18 janvier 1938 de la société de Pédiatrie l'observation d'une petite malade chez laquelle on avait reconnu à l'âge de 7 mois une tumeur de l'hypocondre droit, un mois plus tard un nodule sus-orbitaire et une tuméfaction palpébrale. A l'âge de 1 an, sept séances de radiothérapie n'influencent pas la tumeur abdominale. A 2 ans et demi apparaissent deux petits nodules sous-cutanés : on pratique la biopsie de l'un d'eux, il s'agit d'un sympathoblastome typique (dont certains noyaux toutefois sont nucléolés). Pendant plus de cinq ans les symptômes sont presque sans changement; la tumeur abdominale semble plutôt diminuer de volume; on a l'impression qu'il existe une autre tumeur dans l'hypocondre gauche. L'enfant porte un nouveau nodule sous-cutané. Mais l'état général reste excellent. Au moment de la communication, l'enfant âgée de 8 ans paraît en très bonne santé.

Y a-t-il eu, dans ces deux derniers cas, transformation du sympathoblastome en ganglioneurome bénin comme pour le malade de CUSHING et WOLBACH, et les deux malades de F.-R. OBER ? On est en droit de poser la question, puisque l'étude des faits montre comment la malignité des tumeurs sympathiques va en décroissant depuis le sympathogoniome (auquel

correspondent presque tous les syndromes de PEPPER), jusqu'au ganglioneurome, dont on connaît l'habituelle bénignité.

Et la récente et très belle communication de MM. ROUSSY, HUGUENIN, PERROT et SARACINO, qui concerne encore un cas relativement favorable, apporte à cette hypothèse un argument de poids. Voici un résumé de cette précieuse observation :

Six mois après une chute sur l'abdomen, le malade, âgé de 20 ans, s'était découvert (juin 1937) une tumeur de l'hypocondre droit à l'occasion d'une crise douloureuse abdominale. Un an plus tard on intervient : la tumeur, qui siège dans le mésentère, est jugée inextirpable, on pratique une biopsie, qui permettra plus tard le diagnostic histologique de sympathome embryonnaire.

En janvier 1939 un syndrome de compression abdominale et pelvienne s'est constitué. On sent une tumeur dans chacune des fosses iliaques internes. Traitées par la radiothérapie, elles diminuent lentement de volume, puis s'accroissent à nouveau. En août 1939 on peut extirper chirurgicalement l'une des tumeurs, mais l'autre, située dans le mésocolon pelvien, est laissée en place. La radiothérapie est énergiquement poursuivie. Les troubles de compression pelvienne reprennent cependant au mois de novembre, puis cèdent de nouveau aux rayons X.

A partir de mai 1940 se succèdent divers épisodes pathologiques qui pour la plupart céderont à la radiothérapie ou s'effaceront spontanément : para-

plégie spasmodique incomplète, douleurs intercostales, tuméfaction de la branche horizontale, du maxillaire inférieur, tumeur adhérente à la huitième côte, œdème palpébral et exophtalmie transitoires, tuméfaction également transitoire de la région sous-costale.

Plus de 3 ans et demi après le début apparent, l'état général du malade est satisfaisant. Il est toujours porteur d'une masse pelvienne et de deux tuméfactions adhérentes aux côtes, qui semblent s'accroître. Il a des phénomènes douloureux diffus. Mais plusieurs « métastases » se sont évanouies, soit spontanément, soit sous l'influence des rayons (1).

Or, l'étude histologique est dans ce cas remarquablement instructive, car, comme chez le malade de CUSHING et WOLBACH, les deux tumeurs, — celle de 1937, siège de la biopsie, et celle extirpée en 1939 — sont très différentes. La première a l'aspect typique des *sympathogoniomes* : innombrables petites cellules à noyau foncé, formations en rosettes, rares cellules sympathoblastiques, peu de fibrilles (2). La seconde, beaucoup plus fibrillaire, comporte de très nombreuses *cellules sympathoblastiques*, tandis que les sympathogonies font presque entièrement défaut; en outre, certaines cellules, pourvues de couronnes de granulations colorables par la méthode de Nissl,

(1) On trouvera dans la communication de MM. ROUSSY et HUGUENIN, et dans celle de M. ROCHER, toutes les précisions techniques désirables sur le traitement radiothérapique mis en œuvre.

(2) Sur les coupes, les auteurs ont décelé en plusieurs points des embolies lymphatiques.

doivent être considérées comme des *cellules ganglionnaires adultes*. « On trouve, écrivent les auteurs, toutes les transitions entre ces cellules et les *sympathoblastes*. » En outre figurent sur les coupes des zones hémorragiques et des *calcosphérites*.

Ainsi, sympathogoniome presque pur à la période initiale; forme de transition entre sympathome sympathoblastique et ganglioneurome un an plus tard. C'est là un remarquable exemple, qui permet d'assister au passage de l'« *immature tumor* » à la « *mature tumor* ».

Il n'est donc pas excessif d'imaginer qu'une tumeur sympathique embryonnaire puisse perdre sa malignité à la condition d'évoluer, mais qualitativement, dans le sens d'une « maturation » de ses éléments structuraux. Le fait n'aurait rien qui doive surprendre : des phénomènes de différenciation cellulaire, de maturation évolutive ont été observés maintes fois dans les cancers, surtout dans les cancers traités par les radiations (DOMINICI, CLUNET, RUBENS-DUVAL). Mais il apparaîtrait ici sous un aspect privilégié : ce passage de la cellule embryonnaire à la cellule adulte nous semble particulièrement suggestif.

Si l'évolution de certains sympathomes dans un sens favorable, pour exceptionnel que cela soit, s'avèrait liée à de tels remaniements histologiques, on souhaiterait connaître les facteurs de la « maturation ». Il est difficile de l'attribuer catégoriquement aux rayons X ; puisqu'elle a pu s'effectuer parfois en

dehors de tout traitement. N'assiste-t-on pas d'ailleurs chez quelques malades, — nous y reviendrons — à la guérison *spontanée* de certaines métastases? Et cependant le traitement radiothérapique, s'il n'en est pas la cause, donne vraisemblablement un délai favorable au « vieillissement » de la tumeur. Nous n'en pouvons dire plus, actuellement.

On peut se demander, par ailleurs, si certains ganglioneuromes ne sont pas d'anciens sympathomes, parvenus à un stade de transformation intégrale.

On le voit, les tumeurs sympathiques embryonnaires, encore mal connues, soulèvent des problèmes dont l'intérêt, sur un plan plus général, ne saurait échapper.

Mais ce n'est pas tout. Frappés par les quelques cas favorables auxquels nous venons de faire allusion, MM. ROUSSY et HUGUENIN se sont demandés s'il était conforme à la réalité de regarder tous les sympathomes comme des tumeurs malignes. Ils suggèrent une hypothèse séduisante : les sympathomes, avec leurs métastases ou « pseudométastases » représenteraient des *dysembryoplasies de système*, sur quoi peut, mais non forcément, se greffer l'évolution cancéreuse ». Les aspects bénins de cette dysembryoplasie ne seraient peut-être pas rarissimes. Mais ils passeraient communément inaperçus, comme ont été méconnus si longtemps histologiquement (et comme le sont encore bien souvent) les sympathomes malins. L'affection serait un peu comparable, si l'on veut, à

la neurofibromatose de Recklinghausen, dont la tumeur royale, susceptible de dégénérescence, n'implique pas que les tumeurs accessoires doivent être regardées comme des métastases (1).

Il est certain que, pour les sympathomes, le caractère étrangement transitoire de certaines « métastases », et la relative fréquence des *sympathomes multiples*, viennent à l'appui de cette manière de voir. On ne peut s'empêcher de noter, en outre, en regard des « métastases » ovariennes ou juxta-ovariennes assez souvent mentionnées dans les observations, qu'il existe normalement un paraganglion dans le hile de l'ovaire; qu'on a même décelé (MAWAS, BOTAR et PRIBEK) un corpuscule chromaffine dans l'orbite, si fréquemment atteinte par les sympathomes. Les « métastases » dans la paroi gastrique ou intestinale sont également suspectes. Le système paraganglionnaire est assez diffus, à la vérité, pour qu'on ait le droit d'envisager la généralisation des sympathomes sous un autre angle que celui des processus métastatiques classiques.

Du reste, dès 1927, MATZDORFF, et après lui SUSSIG, avaient déjà regardé le neuroblastome surrénal comme une « Systemerkrankung », et prétendu que les noyaux hépatiques des sympathomes du type PEPPER résultaient de la prolifération des restes fœtaux du tissu sympathique, mis en évidence par

(1) Il est bien curieux de noter que des stigmates frustes de maladie de Recklinghausen ont été décelés par MM. DEBRÉ, LHERMITTE et leurs collaborateurs chez le père de leur petite malade.

WIESEL au niveau du foie. Et si l'on voulait objecter à ces suggestions les cas assez nombreux dans lesquels des cellules néoplasiques étaient visibles dans la lumière des vaisseaux sanguins et lymphatiques, et la fréquence relative de l'envahissement de la veine rénale par la tumeur, l'argument ne saurait prouver que *tous* les sympathomes se généralisent par métastase.

On pourrait enfin verser au débat les documents suivants. M. ROME a observé chez une femme de 48 ans une affection d'allure bénigne caractérisée par l'éclosion et l'accroissement lent de multiples tumeurs sous-cutanées, sympathomes typiques à l'examen histologique. LAW, dans un cas typique et mortel de sympathome embryonnaire du type HUTCHISON chez un enfant de 11 mois, a vu de nombreux nodules sous-cutanés, histologiquement constitués par un simple « tissu fibreux pauvrement vascularisé ». A l'autopsie d'un enfant mort de neuroblastome du sympathique abdominal avec foyers osseux multiples, BOYD a trouvé d'un côté une « malformation » de la médullo-surrénale, remplacée en totalité par un « tissu fibreux contenant quelques cellules ganglionnaires ».

Mais rien de tout cela n'apporte l'évidence. Et l'hypothèse de MM. ROUSSY et HUGUENIN réclame encore le contrôle des faits. Pour le moment, la très grande majorité des tumeurs reconnues comme sympathomes embryonnaires se sont comportées comme des néoplasies malignes.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

L'enfant C..., âgée de 5 ans, est adressée par le Docteur LEFRANC, d'Issy-les-Moulineaux, à notre maître, le Professeur agrégé Marcel LELONG, le 5 décembre 1937, parce qu'elle présente une tumeur de l'hypocondre gauche.

Le début de la maladie remonte au mois de mai 1937. Auparavant l'enfant n'avait eu aucune maladie sérieuse; on ne relève dans ses antécédents que la rougeole, la varicelle, la coqueluche. Elle a un frère d'un an plus âgé, bien portant. Son père, grec, sa mère, française, sont en bonne santé.

C'est la mère de l'enfant qui, en mai 1937, remarque une masse dure, perceptible à travers la paroi abdominale dans l'hypocondre gauche, à égale distance entre l'ombilic et les fausses côtes. Cette tumeur s'accroît rapidement.

Au cours du mois de juillet se produit une crise douloureuse abdominale passagère, accompagnée de gêne respiratoire. Puis l'enfant se plaint de douleurs dans les régions inguinales, où sont apparus de petits ganglions. Plusieurs fois durant les deux mois qui suivent se reproduiront des poussées douloureuses avec crochets fébriles, douleurs dans les hanches, les épaules, les coudes, les genoux. La mère affirme avoir observé aux mêmes

moments l'augmentation des adénopathies, et aussi des oscillations dans le volume de la tumeur abdominale. *A plusieurs reprises, immédiatement avant les poussées douloureuses, elle a remarqué en outre des éléments éruptifs du type urticarien.*

En juin et en août, l'enfant est examinée à l'Hôpital des Enfants-Malades, dans le service du Professeur Nobécourt. La tumeur de l'hypocondre gauche y est mesurée (diamètre vertical 12 cm.). La formule sanguine, réserve faite d'une légère hyperleucocytose à 11.000, est normale. La résistance globulaire est normale. La cuti-réaction tuberculinique, la réaction de Bordet-Wassermann sont négatives. La radiographie du thorax est normale.

En décembre 1937, deux faits nouveaux : l'apparition de nodosités sous le cuir chevelu, la diminution de l'acuité visuelle. C'est alors que l'enfant est hospitalisée à l'hospice des Enfants-Assistés.

Le 5 janvier 1938, c'est une enfant d'aspect déjà cachectique. Elle a 5 ans et demi et pèse 12 kg. 500. Son teint est cireux, ses membres grêles. L'abdomen est volumineux et asymétrique : la tumeur de l'hypocondre gauche est visible, soulevant la paroi. On dirait une tumeur splénique énorme, affleurant déjà l'ombilic et la crête iliaque. Toutefois le bord antérieur est sans incisions. La consistance est ferme, le grand axe mesure 18 cm.

Le foie est normal. Il existe de petits ganglions axillaires, inguinaux et surtout cervicaux bilatéraux.

On perçoit au palper sous le cuir chevelu plusieurs tuméfactions de consistance molle : une dans la région fronto-pariétale gauche, une autre frontale droite, une dernière pariétale droite. Elles sont adhérentes à l'os.

Sur les téguments de la face externe des jambes existent quelques petites macules rosées.

La langue présente des zones dépapillées.

Le cœur est normal, la T. A. un peu élevée (12,1/2-8) Les réflexes, la motilité, la sensibilité sont normaux.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Examen ophtalmologique : Stase papillaire bilatérale.

Examen du sang : G. R. 3.000.000. Hgl. 60 %. Val gl. 0,90. G. B. 5.700. Polynucléaires neutrophiles 58; éosinophiles 3; métamyélocytes neutrophiles 2; moyens mononucléaires 31; monocytes 3; éléments jeunes 3. Anisocytose et poïkilocytose.

Radiographies du squelette : le crâne paraît normal; le tiers supérieur de l'humérus droit a un aspect vermoulu et soufflé très particulier, avec réaction du périoste. Le tiers supérieur de fémur gauche est, à un bien moindre degré décalcifié. Toutes les côtes présentent des taches de raréfaction multiples.

Résistance globulaire : normale.

Glycémie : 1 gr. *Urée sanguine* : 0 gr. 28.

Cholestérol : 1 gr. 94.

Protides totaux : 79. *Sérine/globuline* : 1,05.

Calcémie : 127 milligr. *Phosphatémie* : 46 milligr.

Le 7 janvier on pratique une injection de 1/2 milligr. d'adrénaline : cette épreuve ne modifie pas sensiblement le volume de la tumeur.

Ponction sternale : L'attention, à la lecture des frottis, est aussitôt retenue par des cellules de grande taille. Leur protoplasme est tantôt bleu foncé, tantôt bleu très clair, tantôt presque incolore. Il est troué de nombreuses vacuoles. Le noyau également volumineux est tantôt unique, tantôt double.

Les cellules sont relativement polymorphes, les unes ovalaires, les autres vaguement arrondies, les unes géantes, les autres de la taille d'un leucoblaste. Elles sont accolées en îlots de 2 ou 3 éléments. Elles représentent 50 à 55 % des éléments du myélogramme, qui pour le reste est formé en proportion à peu près égale de lymphocytes, de polynucléaires, de myélocytes, d'hématies nucléées.

Ponction d'une tumeur frontale (13 janvier) : Au milieu d'une substance amorphe, on rencontre sur la lame de grandes cellules identiques à celles trouvées dans la moëlle osseuse.

On note le 13 janvier pour la première fois l'exagération des réflexes rotuliens et achilléens.

Le 15 janvier, *nouvelle étude radiographique du squelette* : un aspect quaté du crâne commence à se dessiner sur le cliché de profil. L'humérus droit est très décalcifié, vacuolaire. Les deux fémurs sont décalcifiés, le gauche plus que le droit. Le squelette des avant-bras et des jambes paraît normal.

Le 27 janvier, *on ponctionne la tumeur de l'hypocondre gauche*. Sur les frottis, les éléments cellulaires sont très clairsemés. Outre les hématies, on compte pour 100 éléments « blancs » 31 polynucléaires neutrophiles, 2 éosinophiles, 3 hématies nucléées, et 64 cellules comparables à celles de la moëlle osseuse et de la région frontale.

Confrontant à ce moment les caractères cliniques de la tumeur abdominale, avec les tumeurs craniennes, les altérations squelettiques de la racine des membres, les cellules trouvées dans la moëlle osseuse, dans la tumeur cranienne ponctionnée et dans la tumeur de l'hypocondre gauche, on envisage les diagnostics de chlorome avec

cryptoleucémie, de leucosarcomatose, de myelome... Bref, on pense à une affection maligne systématisée des tissus hématopoïétiques.

La recherche de l'albumosurie de Bence Jones est négative.



FIG. 1.

A partir de ce moment, on assiste à une évolution progressive, à laquelle participent : la tumeur abdominale, les métastases craniennes, les altérations radiologiques du squelette, l'hypertension intracrânienne, une paraplégie par compression. Il est des périodes fébriles avec douleurs osseuses très pénibles, et des accalmies durant lesquelles l'enfant reprend du poids et joue.

Le document photographique ci-contre ne donne qu'une idée insuffisante de l'extraordinaire tableau qu'offrait la petite malade entre février et octobre 1938, avec son crâne déformé par les tumeurs, sa face où faisait saillie deux yeux largement exophtalmiques, son abdomen proéminent, l'amaigrissement extrême des bras et du thorax. L'incertitude des gestes des mains quand la cécité fut complète, l'impotence absolue des jambes après l'installation de la paraplégie contribuaient à rendre plus saisissant encore l'aspect de l'enfant qui restait cependant lucide, très attentive aux petits événements du service, très sensible et très éveillée, se nourrissant, ne souffrant que par intermittences, jouant sur son lit jusqu'à dans les dernières semaines.

Le 22 janvier 1938, on sent en palpant la masse abdominale, saillantes à sa surface, deux nodosités grosses comme des noix. Elles ne seront plus perçues ultérieurement.

Le 3 février un petit nodule fait son apparition dans l'épaisseur de la paupière supérieure droite. Le 8 février ce nodule a disparu.

Mais une *exophtalmie* bilatérale se constitue. Les paupières sont sillonnées de varicosités. Les pupilles sont en mydriase. L'enfant se plaint de céphalées vives. Les tumeurs crâniennes augmentent de volume. Elles tiennent solidement au plan osseux. *Examen ophtalmoscopique* : Stase papillaire de plus en plus marquée, prédominant à droite.

Ponctions lombaires : le 18 février une ponction faite en position couchée ramène une substance gélatineuse dans laquelle on ne trouve pas d'éléments à l'examen microscopique. Une P. L. faite de nouveau le 21 février

ramène un liquide céphalo-rachidien légèrement hyperalbumineux (0,40) sans réaction cellulaire.

Le 23 février, la *cécité* est complète. Fond d'œil : atrophie optique; la stase papillaire est maintenant plus modérée.

Le 3 mars, l'enfant accuse une douleur rachidienne brusque. L'abdomen est tendu et douloureux. Les jours suivants l'exagération des réflexes s'accroît, le signe de Babinski apparaît à droite, puis des deux côtés. On obtient la trépidation épileptoïde du pied à gauche. Il n'y a pas de troubles sensitifs grossiers, mais un déficit moteur important aux membres inférieurs. L'état général est mauvais, l'enfant a perdu 650 gr. en une semaine. Sur les *radiographies du 22 mars*, grosses lésions de la 11^e vertèbre dorsale très aplatie et déformée, et de la 2^e vertèbre lombaire, floue et débordée par une ombre arrondie mal limitée. L'infiltration et la décalcification du squelette des membres se sont étendues; elles sont très nettes aux deux fémurs, au bassin, aux côtes; l'humérus droit a un aspect vermoulu très prononcé; l'humérus gauche commence à se décalcifier. Les tibias et les péronés sont maintenant atteints, tandis qu'avant-bras et mains paraissent encore radiologiquement normaux. Sur les clichés du crâne, régions frontale et pariétales très floues; épaississement des parois; très gros écartement des sutures.

A la fin de mars, l'état général est de nouveau meilleur, l'enfant reprend du poids. Mais l'anémie s'est un peu accentuée (G. R. 2.800.000).

Le 1^{er} avril, on ponctionne de nouveau l'une des tumeurs crâniennes. Un jet de sang sort de l'orifice de ponction lorsqu'on enlève l'aiguille. L'examen de la substance aspirée montre encore cette fois des cellules

dont les caractères font penser à des plasmocytes, ou à des cellules de réticulo-sarcome très embryonnaire...

Examen du *fond d'œil* (27 avril) : atrophie optique complète ; atténuation considérable de l'aspect de stase.

Le 17 mai, on compte 6 tuméfactions craniennes, adhérentes à l'os, dont la grosseur varie entre celles d'une petite noix et d'une mandarine. Les plus grosses sont fluctuantes au centre.

La tumeur du flanc gauche est énorme, occupe les deux tiers de l'abdomen.

Le foie reste normal.

Les réflexes sont très vifs aux membres inférieurs, mais les mouvements actifs restent encore possibles.

Une *biopsie* d'une des tumeurs craniennes est faite le 11 juin. Il n'y a pas de teinte verte à la coupe. La plaie se cicatrise en quelques jours.

Le résultat de l'*examen histologique* allait permettre le diagnostic et faire rectifier l'interprétation clinique.

(L'étude histologique fut faite par M. R. COCHEMÉ. Les coupes furent soumises par M. le Professeur agrégé LELONG à l'examen de M. le Professeur OBERLING qui put affirmer le diagnostic de sympathome embryonnaire).

Abstraction faite de quelques zones *hémorragiques* entourées de travées collagènes, et contenant çà et là quelques éléments cellulaires polymorphes, vacuolaires, et généralement à deux noyaux, la structure du tissu tumoral est sensiblement identique dans toutes les parties examinées. *Les cellules sont petites et arrondies*, leurs noyaux arrondis ou de forme allongée sont assez riches en chromatine finement poussiéreuse. Les limites du corps protoplasmique ne sont pas nettes mais se perdent dans un *feutrage fibrillaire* qui constitue une partie importante du tissu tumoral.

Les cellules ainsi constituées avec leurs expansions fibrillaires présentent des dispositions tantôt fasciculaires, tantôt en nappes. De rares éléments giganto-cellulaires avec nucléoles sont rencontrés au milieu des innombrables petites cellules rondes.

Cà et là on voit de petits amas de substance fibrillaire entourée de cellules néoplasiques réalisant des figures qui ne sont pas sans analogie avec des *capsules sympathogoniques*.

Dans l'ensemble, conclut M. le Professeur OBERLING, « la structure de ce néoplasme n'est pas du tout celle d'une

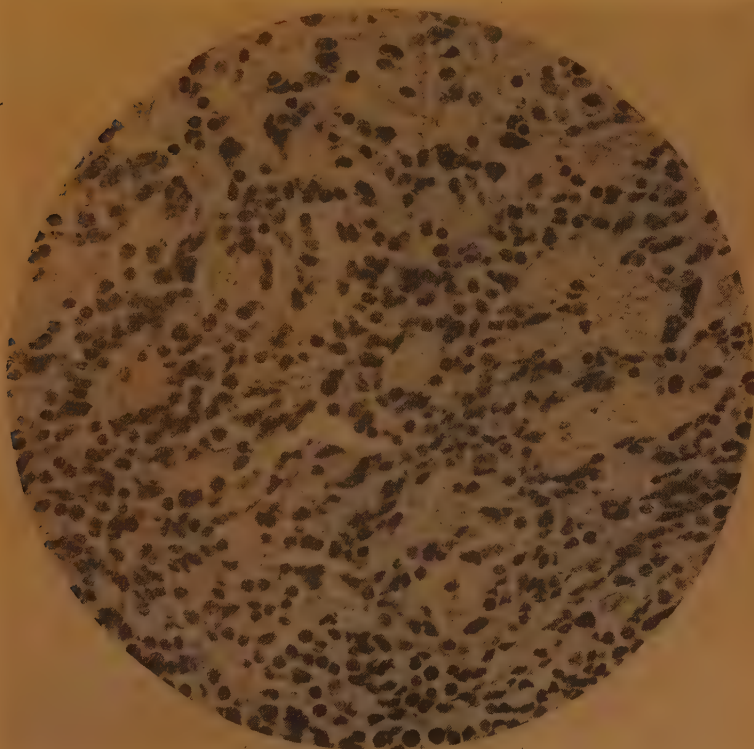


FIG. 2.

tumeur hématopoïétique à laquelle on pouvait s'attendre, mais elle se rapproche de celle d'une tumeur nerveuse et c'est à un *sympathome embryonnaire* qu'il faut penser. »

A la lumière de cette révélation histologique, on revient sur l'interprétation de la tumeur abdominale. Il apparaît qu'il ne s'agit pas d'une grosse rate mais de la tumeur

sympathique primitive elle-même, développée aux dépens de la surrénale gauche, ou du tissu sympathique péri-surrénal.

A vrai dire, le volume déjà considérable de la tumeur au premier examen (le grand axe avait déjà 12 cm.) ne permettait pas de juger avec certitude de sa situation primitive. Il semble d'ailleurs, à bien examiner rétrospectivement l'une des radiographies, effectuée en juillet 1937, qu'on peut y voir déjà la tumeur (vraisemblablement calcifiée en partie) dans la région para-médiane gauche, distincte d'une rate de volume normal qui lui est sus-jacente. Sur les clichés pris ultérieurement la tumeur est bien visible. Elle a un aspect tigré qui correspond peut-être à une calcification partielle en îlots. Sur le cliché du 9 avril 1938, on a encore l'impression de distinguer la rate (normale) de la tumeur.

Le refoulement de l'estomac vers la droite, du reste peu marqué, et qui laisse à sa place normale la poche à air gastrique, ne tranche pas la question. Mais le côlon gauche ne semble nulle part refoulé en-dedans par la tumeur.

Quant au frottis obtenu le 27 janvier 1938 après ponction de la tumeur, c'est en réalité l'étalement d'un mélange de sang et de quelques cellules tumorales.

L'interprétation de ces cellules avait été embarrassante. Plus « tumorales » d'aspect, elles auraient pu faire rectifier le diagnostic (1).

L'évolution vers la mort avec un nombre considérable de métastases se poursuit encore jusqu'en octobre. La courbe thermique est irrégulière ; le poids se maintient avec des oscillations au-dessus de 13 kilogs.

Durant le mois de juin, la *paraplégie* se complète. Elle est totale le 7 juillet, avec anesthésie et réflexes de

(1) S. PERLÈS rapporte ainsi dans sa thèse (*la Ponction de la Rate*, Paris 1935), un diagnostic d'hypernéphrome établi par la ponction dans un cas hésitant.

défense. Une ponction lombaire (14 juin) permet de découvrir, dans le culot de centrifugation du liquide, 3 éléments cellulaires monstrueux contenant chacun deux noyaux et de nombreuses vacuoles. Albumine 3 gr. 60.



FIG. 3. — Radiographie du 9 avril 1938.

Le 7 juillet, tuméfaction de la première phalange de l'index droit avec aspect inflammatoire des téguments.

Cette métastase nouvelle *disparaîtra complètement* au point de vue clinique en un mois.

Le 20 août on fait le bilan des métastases cliniquement apparentes :

— 6 bosses craniennes très volumineuses, avec exophthalmie considérable et circulation collatérale très développée;

— tuméfaction dure de la région malaire droite ;

— tuméfaction de la deuxième phalange du médius droit;

— index et médius gauches tuméfiés et roses;

— tuméfaction du tiers inférieur de la cuisse droite;

— aspect pseudo-phlegmonneux du dos du pied gauche, maximum au niveau du premier métatarsien;

— paraplégie totale.

Le 25 août, douleur dans le globe oculaire droit et petite épistaxis de la narine droite.

Le 27 août, hémianesthésie droite de la face.

Le 29 août, disparition de l'hémianesthésie faciale ; réflexes vifs aux membres supérieurs ; hypoesthésie et attitude athétosique au membre supérieur droit. Réflexe rotulien droit aboli.

Le 18 septembre, nouvelle tumeur dans la région claviculaire droite.

Le 12 octobre, à l'examen du fond d'œil : atrophie optique. Maintenant, les vaisseaux sont filiformes, il n'y a plus aucun signe de stase. Taches pigmentaires à la périphérie de la rétine. La mydriase a diminué.

L'examen du sang ne révèle aucun changement notable.

L'enfant meurt le 19 octobre.

L'autopsie nous a été refusée.

ÉTUDE RADIOGRAPHIQUE DU SQUELETTE

21 décembre 1937. — Crâne normal. Humérus droit : aspect vermouse du tiers supérieur avec réaction du périoste. Fémur gauche : décalcification du tiers supérieur. Toutes les côtes, clavicule droite : décalcifiées, petites tâches claires.

15 janvier 1938. — Crâne : sur le profil on commence à apprécier un aspect ouaté encore très discret. Côtes, clavicule droite, humérus droit, fémur gauche très décalcifiés. Fémur droit légèrement atteint.

10 février 1938. — Début de disjonction des sutures crâniennes.

22 mars 1938. — Crâne : aspect nuageux des régions frontale et pariétales, avec épaississement des parois osseuses ; gros écartement des sutures. Côtes transparentes, réduites au dessin linéaire de leurs bords. Bassin et fémurs : aspect ouaté. Humérus droit très décalcifié. Humérus gauche légèrement atteint. Tibias et péronés maintenant ouatés, vermouse. Avant-bras, mains : normaux. Flou et déformation de D XI, L II.

9 avril 1938. — Aspect ouaté de tout le rachis, avec grosse décalcification. Aplatissement de D 8, D 11, L 2. Déformations moindres de L 5, L 1.

20 août 1938. — Crâne : aspect ouaté généralisé, épaississement des parois, *spicules en poils de brosse* dans les régions frontale et pariétales, très large baillement des sutures. Membres : Lésions précédentes plus accentuées. Enorme décalcification géodique, du tiers inférieur du fémur droit, avec boursoufflement de l'os.

6 octobre 1938. — Crâne entièrement flou. Spicules en poils de brosse depuis la région orbitaire jusqu'au vertex. Prodigieuse béance des sutures fronto-pariétales. Membres : décalcification étendue à tout le squelette. Le fémur et l'humérus restent les plus atteints. Mais l'avant-bras n'est plus épargné, le processus s'étend jusqu'aux phalanges.

OBSERVATION II

(Malade de MM. FÈVRE et HUGUENIN)

M. le Professeur agrégé HUGUENIN a eu l'extrême obligeance de nous signaler très récemment un nouveau cas de sympathome suivi par lui à l'Institut de Cancer, et

de nous autoriser à examiner la petite malade, âgée de dix mois.

L'enfant A... est née à terme le 15 avril 1940, de parents sains. La grossesse, l'accouchement ont été normaux. Aucun incident pendant les quatre premiers mois, l'enfant reçoit la vaccination antivariolique. Vers la fin du mois d'août (4 mois et demi) apparaissent des troubles digestifs vagues : l'enfant prend incomplètement ses biberons, et vomit de temps à autre.

Deux mois plus tard (6 mois et demi), l'anorexie s'est accentuée, on a noté en outre plusieurs poussées thermiques passagères à 38°5, d'une durée de 2 à 3 jours. L'enfant est examinée par un médecin qui constate l'existence d'un « gros foie ». En décembre (8 mois), l'enfant pâlit. Le « foie » a encore augmenté de volume, les poussées fébriles se répètent, ainsi que les vomissements. Cependant le poids continue de croître, et la courbe pondérale est une courbe d'apparence normale jusqu'à la fin de janvier 1941 (9 mois et demi, 7 kg. 700).

C'est alors que l'enfant est examinée par M. le Professeur agrégé M. FÈVRE, qui décide d'intervenir : la laparotomie conduit sur une tumeur non pas hépatique, mais supra-rénale droite, très volumineuse, inopérable. Une biopsie est pratiquée.

Examen histologique : « Tumeur très atypique formée de tout petits éléments à noyaux très basophiles et à masses cytoplasmiques peu abondantes. Absence complète de toute formation glanduliforme. Certains détails suggèrent (plages fibrillaires séparant des rangées de cellules) l'idée d'un syndrome embryonnaire sympathogonique. »

M. le Professeur agrégé HUGUENIN nous a montré l'enfant un mois après l'intervention. C'est un bébé très pâle, au teint cireux, à la physionomie triste. Sa respiration est rapide et superficielle, les ailes du nez battent.

L'abdomen est volumineux. Une énorme tumeur ferme et mate, bosselée, occupe l'hypocondre et le flanc droits, atteint l'ombilic et descend jusqu'à deux travers de doigt au-dessus du pli inguinal. Un important réseau veineux dilaté sillonne la paroi abdominale à son niveau, et la base de l'hémithorax droit. On sent dans la région temporale gauche un petit nodule gros comme une noisette, adhérent à l'os. Il est apparu depuis l'intervention.

La mère de l'enfant a constaté plusieurs fois dans les semaines précédentes, l'apparition puis l'effacement spontané d'une ecchymose palpébrale à gauche.

A l'auscultation du thorax, souffle bronchique intense dans toute l'étendue du poumon droit.

L'anorexie est considérable. On a toutes les peines du monde à faire absorber à l'enfant 200 gr. de liquide par jour. L'issue semble prochaine.

Il n'y a jamais eu de manifestations cutanées, en particulier pas d'urticaire.

Depuis le 7 février la tumeur abdominale a été soumise à la radiothérapie. Son volume a déjà sensiblement diminué. Mais l'anémie s'est accrue (janvier : G. R. 2.500.000, G. B. 5.500 avec 38 % polys, 62 % monos, normoblastes 1 %. 18 février : G. R. 1.620.000, G. B. 5.300 avec 70 % polynucléaires).

Sur une radiographie, la tumeur abdominale est visible. Une ombre diffuse homogène occupe l'hémithorax droit, sans limites précises ; il n'est pas possible de dire s'il s'agit d'une tumeur intrapulmonaire ou d'une image d'atélectasie. Aucune lésion osseuse n'est visible.

En résumé, sympathome vraisemblablement surrénal, avec métastase crânienne récente, ecchymose palpébrale intermittente, et métastase (?) intrathoracique.

REMARQUES SUR QUELQUES PARTICULARITÉS DE LA SYMPTOMATOLOGIE

Nos deux cas réalisent de la manière la plus typique le syndrome de HUTCHISON. Nous insisterons plus loin sur l'extension extraordinaire qu'avaient prise dans l'obs. I les métastases ostéo-médullaires. Mais, dans les grandes lignes, il est frappant de voir comme tous les cas de la littérature paraissent calqués les uns sur les autres. Les descriptions des différents auteurs sont presque toutes rigoureusement superposables. Les douleurs osseuses, la fièvre, le degré de l'anémie, l'ordre d'apparition des tumeurs, les adénopathies disséminées, les images radiographiques, se retrouvent partout, décrits avec les mêmes mots. Les photographies des petits malades ont toutes un air de famille. Il n'est pas jusqu'aux erreurs de diagnostic, — la tumeur surrénale prise pour une splénomégalie, les tumeurs craniennes pour des chloromes — qui n'aient été reproduits uniformément un grand nombre de fois.

Quelques particularités dans l'évolution clinique ont retenu notre attention, parce que nous les avons

retrouvées dans d'autres cas rapportés, alors qu'il n'est pas commun de les enregistrer dans l'évolution des tumeurs malignes.

Notons ces faits, et les problèmes qu'ils posent, sans avoir la prétention d'en expliquer la physiopathologie.

Les variations dans le volume de la tumeur primitive, susceptible de régresser spontanément à certaines périodes, constituent un phénomène assez inattendu. Le fait a été vu plusieurs fois, indépendamment de toute intervention radiothérapique. Il avait été remarqué dans les premiers mois chez notre malade I. Dans l'observation de MM. DEBRÉ et LHERMITTE, la tumeur, entre avril 1933 et janvier 1935, paraît avoir diminué « à peu près du tiers ». Doit-on supposer, à l'origine de ces oscillations de volume, qu'interviennent des poussées transitoires d'œdème tumoral, comme on l'a dit à propos de certaines tumeurs cérébrales à symptomatologie rémittente ? Rien ne nous y autorise. Faut-il y voir la traduction d'accidents hémorragiques intratumoraux suivis de résorption, en se basant sur la quasi constance des zones hémorragiques au sein de ces tumeurs, qui d'ailleurs saignent facilement lorsqu'on les ponctionne ? Y a-t-il lieu d'imaginer d'hypothétiques (mais plausibles) remaniements histologiques ? Il est difficile de le dire.

La *résorption spontanée* possible, cliniquement du moins, de certaines tumeurs métastatiques au bout

d'un temps variable est aussi un fait singulier. MM. DEBRÉ et LHERMITTE l'avaient signalée dans leur observation à propos d'une tumeur orbitaire du volume d'une noix, disparue en un mois, et à propos d'une tuméfaction, peut-être sanguine il est vrai, de la paupière. D'après une autre publication, MM. R. DEBRÉ, ROEDERER et M^{lle} M.-L. JAMMET avaient vu apparaître puis disparaître une tumeur frontale et une tumeur costale au cours de l'évolution d'un néoplasme dénommé « lymphoblastome » par l'histologiste, bien qu'il se fût manifesté par un syndrome d'Hutchison typique.

Le phénomène s'est produit sous nos yeux chez notre malade I pour un nodule palpébral, et pour une tuméfaction, apparemment osseuse, d'une phalange. Dans notre obs. II, à plusieurs reprises, on avait noté l'aspect ecchymotique *intermittent* de la paupière. MM. ROUSSY et HUGUENIN voient de même chez leur malade un œdème palpébral avec exophtalmine disparaître en huit jours sans aucun traitement; plus tard « une autre « pseudométastase » apparaît et disparaît dans la région sous-costale ».

Le fait n'est donc pas douteux. On peut seulement en discuter la valeur. S'agissait-il d'authentiques métastases ? C'est la question posée par MM. ROUSSY et HUGUENIN, qui seraient tentés d'y voir seulement des « perturbations fonctionnelles sans substratum lésionnel, au moins « malin », — en somme des « phénomènes d'ordre sympathique ».

Signalons toutefois que la régression spontanée des métastases n'est pas propriété exclusive des tumeurs sympathiques, puisque MM. G. PAISSEAU, J. FERROIR et J. GAUTIER (1) ont vu disparaître spontanément une tumeur osseuse du coude au cours d'une crypto-leucémie avec chloromes.

L'aspect pseudo-inflammatoire (2) de certains foyers métastatiques à leur apparition, est peut-être susceptible d'éclaircir le mystère de ces nodosités fantômes. Il est tout à fait remarquable. Certains noyaux métastatiques ont un début clinique véritablement explosif. Mais les phénomènes vaso-moteurs y ont la plus grande part. Chez notre petite malade (obs. I), l'envahissement du fémur droit, de l'index droit, des métatarsiens gauches, se sont révélés par des tuméfactions aiguës avec rougeur des téguments, d'allure pseudo-phlegmonneuse. L'hyperthermie locale, la sensibilité vive au palper le plus doux ne faisaient pas défaut. Une recrudescence de la fièvre s'observait à ce moment. Puis en 2 à 8 jours tous ces symptômes inflammatoires s'affaissaient à vue d'œil, et la tuméfaction se stabilisait.

Il est probable que des phénomènes vasculaires du même ordre sont d'observation fréquente dans toutes les carcinoses osseuses généralisées. Nous en avons

(1) *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux*, 8 juillet 1938, p. 1311.

(2) Plusieurs petits malades ont été opérés avec le diagnostic d'ostéomyélite (WESSELY), de mastoïdite (BLACKLOCK).

vu dans les métastases squelettiques des cancers du sein. Mais une telle intensité dans les processus vasomoteurs n'est peut-être pas banale. Elle fait songer à ces « formes pseudophlegmonneuses » d'arthropathies qu'on a décrites chez des tabétiques.

Le rapport certain entre ces manifestations circulatoires et l'ostéoporose sous-jacente n'est pas sans intérêt.

La tension artérielle est intéressante à étudier lorsque la tumeur tient la place de la médullaire surrénale ou d'un autre paraganglion. Elle était un peu instable dans notre observation I, variant entre Mx 9, Mn 5 et Mx 12 1/2, Mn 8. Malgré l'âge de l'enfant ces derniers chiffres ne sont toutefois pas assez élevés pour que l'on puisse parler d'hypertension.

MALDAGUE, qui a particulièrement étudié la tension artérielle dans 3 cas de sympathome, a constaté chez une malade de 14 ans de véritables poussées d'hypertension paroxystique — la maxima variant de 14 à 20, la minima de 10 à 10 1/2. Nous n'en avons pas relevé d'autre exemple dans la littérature. Est-ce parce que les crises d'hypertension paroxystique passent trop facilement inaperçues chez l'enfant ? Est-ce parce qu'elles ne font partie qu'exceptionnellement du tableau clinique des sympathomes ?

Il est intéressant, malgré cette incertitude, de retenir que ces médullo-surrénalomes embryonnaires de type sympathique, sont susceptibles de déterminer les perturbations tensionnelles qui sont si caractéristi-

ques des paragangliomes adultes. Dans le même ordre d'idée, MALDAGUE a noté dans 2 cas une hyperglycémie, avec allongement de la courbe d'hyperglycémie provoquée.

Tout à fait exceptionnellement, d'ailleurs, on a rencontré des cellules chromaffines sur les coupes de sympathome embryonnaire. Ces faits soulèvent la question de *types intermédiaires (mixtes) entre sympathoblastome surrénal et paragangliome*. Un cas de WAHL comportait même, juxtaposées, des plages cellulaires du type sympathome, des zones du type ganglioneurome, et des cellules chromaffines (1).

Les poussées d'urticaire observées à plusieurs reprises chez notre malade, immédiatement avant les crises douloureuses diffuses, n'auraient pas retenu notre attention si nous n'avions pas relevé le même symptôme dans l'observation de M. DEBRÉ. Il y est fait à deux reprises allusion : le 19 octobre l'enfant portait sur les jambes des traces d'urticaire existant depuis un mois; le 30 novembre elle avait des lésions cutanées ressemblant à un urticaire bulleux. Il n'est pas certain que ce détail soit à considérer comme un phénomène contingent.

Dans d'autres descriptions cliniques il est fait men-

(1) Signalons toutefois que dans le cas rapporté par MALDAGUE, et étudié en outre par ERNOULD et PICARD, on a cherché attentivement les cellules chromaffines sans en trouver une seule. Par contre, la présence de corps adrénaliniques fut mise en évidence dans le sang et dans la tumeur par la méthode de Viale-Bacq.

tion de petites taches érythémateuses disséminées sur les téguments, évoluant par poussées éphémères, aussi bien dans des tumeurs du type PEPPER (COHEN) que du type HUTCHISON.

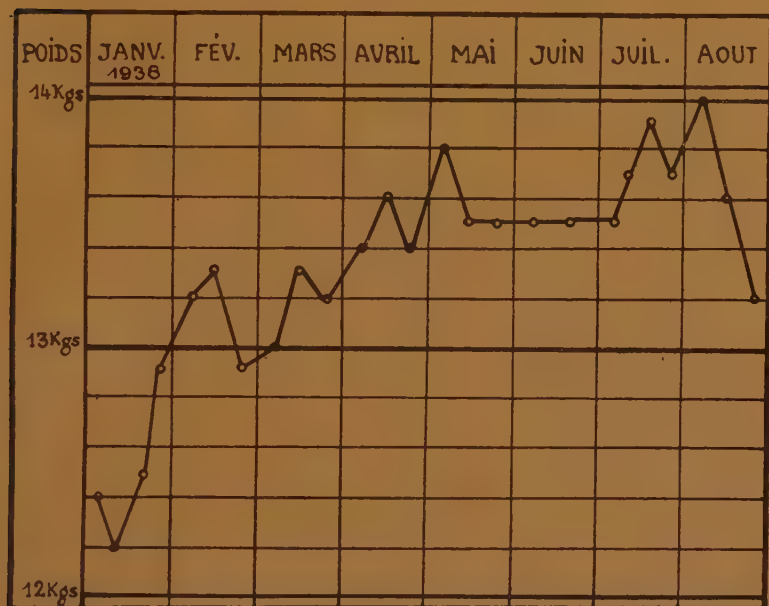


FIG. 4.

Enfin la *courbe du poids* de notre petite malade nous a surpris. L'amaigrissement au début dut être important puisqu'à la fin de décembre 1937 cette enfant de 5 ans pesait seulement 12 kg. 400. Il est probable qu'elle avait perdu au moins 3 kilogs dans les six mois précédents. Mais après décembre le poids s'élève lentement, malgré quelques reculs épisodiques, jusqu'au début d'août 1938 (14 kilogs). C'est seule-

ment à partir de la mi-août que l'amaigrissement se précipite jusqu'à la mort, le 19 octobre.

D'autres observations signalent, dans les sympathomes avec métastases osseuses, cette perte de poids très sensible au début de la maladie, puis cette courbe stationnaire et même ascendante à la période d'état.

M. le Professeur NOBÉCOURT, dans une leçon clinique sur les « tumeurs cancéreuses multiples des os du crâne » reproduit d'ailleurs deux courbes de poids très comparables à la nôtre.

L'ENVAHISSEMENT OSSEUX ET MÉDULLAIRE

Une affinité remarquable de la tumeur pour le squelette et la moëlle osseuse, voilà bien le trait le plus saillant de notre observation 1.

Il s'agit là, à la vérité, d'une notion commune, en matière de tumeur sympathique embryonnaire. Déjà les descriptions d'HUTCHISON mentionnent des métastases au niveau du crâne, des orbites, des os longs, ainsi qu'un certain degré d'anémie. Et nous avons vu que ces traits caractéristiques du syndrome d'HUTCHISON ne sont pas absolument incompatibles avec un sympathome du type PEPPER, malgré la brièveté de l'évolution.

Sur 120 observations détaillées de sympathomes, nous avons pu relever 15 fois une atteinte osseuse limitée aux os du crâne (peut-être un examen radiographique d'ensemble n'aurait-il pas toujours confirmé cette exclusivité) ; et 37 fois une atteinte du crâne associée à d'autres lésions du squelette. Ces chiffres disent assez que l'envahissement osseux est une des manifestations essentielles des neuroblastomes sympathiques.

Les altérations osseuses ont même fait l'objet d'études radiologiques systématiques, de la part de plusieurs auteurs américains : HOLMES et DRESSER, HARTUNG et RUBERT, DOUB.

L'observation que nous avons rapportée est sans aucun doute à ce point de vue particulièrement riche. L'étude radiographique en séries que nous avons pu faire, et l'exploration de la moëlle osseuse par la ponction sternale se sont révélées pleines d'intérêt.

L'ATTEINTE OSSEUSE.

Nous avons observé sur les radiographies les stades successifs de l'infiltration métastatique.

Ce que l'on voit, c'est d'abord et surtout un *processus de raréfaction osseuse*. Mais cette raréfaction montre dès son extrême début une tendance à la diffusion, à l'infiltration imprécise : elle ne crée jamais de plages décalcifiées à limites nettes, de géodes comparables à celles par lesquelles peuvent se traduire beaucoup de cancers osseux métastatiques. Dans toute l'étendue d'un os (os plats) ou dans la zone juxta-épiphysaire d'une diaphyse (os longs) on distingue initialement un curieux semis de petites taches claires, de dimensions très réduites, lenticulaires ou même punctiformes. Un mot vient sous la plume de la plupart des observateurs pour désigner cet aspect : l'os paraît *vermoulu*. C'est, écrit DOUB, un « *finely granular type of osteoporosis* ». L'os est tacheté, mais les taches sont en clair, multiples et minuscules.

Peu de temps après, une *ostéolyse diffuse* est apparente par surcroît. Elle s'étend à distance. La structure osseuse s'estompe et cesse d'être visible. Le contraste entre l'os et les parties molles est de moins en moins réel.

Finalement, l'os prend un aspect flou, ouaté, comme sur un mauvais cliché; l'infiltration disséminée d'une infinité de petits trous, moins apparente qu'au début, reste appréciable avec un bon éclairage.

En somme, la raréfaction osseuse dépend conjointement d'une infiltration en petits foyers multiples, et d'une ostéolyse diffuse surajoutée, et, semble-t-il, secondaire.

Le processus de *reconstruction osseuse*, reste à l'état d'ébauche. C'est, croyons-nous, par une impropriété de langage qu'on a parlé parfois d'« aspect pagétoïde » du squelette. Si l'os semble tacheté, c'est par raréfaction qu'il l'est, mais nous n'avons pas observé, ni vu signaler de façon précise, ces taches d'ostéose condensante qui font l'originalité de la maladie de Paget et de quelques cas de carcinose osseuse « ostéoplastique » secondaires habituellement à des cancers de la prostate. Le processus ossifiant n'en cependant pas nul. Mais il reste modéré et diffus. Il provoque surtout un épaissement notable des os du crâne.

Beaucoup d'auteurs ont signalé, au niveau des os longs, une *réaction périostée*, qui ne faisait pas défaut dans notre observation. Elle peut être localisée, ou plus ou moins étendue. On a écrit qu'elle ressemblait

beaucoup aux ostéo-périostites inflammatoires, syphilitiques par exemple. Il nous semble que l'image réalisée correspond plutôt à un *soulèvement du*



FIG. 5. — Aspect vermoulu des os et soulèvement du périoste (obs. I).

périoste épaissi. La limitante externe apparaît doublée par une ligne irrégulièrement épaisse, et quelquefois discontinue. Les deux lignes sont nettement distinctes; l'aspect est assez spécial.

Enfin, à un stade tardif, nous avons observé au niveau du crâne, dans les régions frontale et pariétales surtout, une crête de *spicules osseuses en « poils de brosse »*. C'est un aspect tout à fait analogue à celui dont on avait voulu faire un signe distinctif de l'anémie érythroblastique de Cooley. On sait que ces spicules ont été rencontrées dans d'autres types d'anémie. Il en est fait mention dans plusieurs cas de sympathomes avec métastases craniennes, notamment par STERN et NEWNS, KARELITZ, HOLMES et DRESSER, BLACKLOCK (1).

Les *déformations* des os atteints de raréfaction avancée ne sont pas considérables. Nous avons noté l'aplatissement de plusieurs vertèbres, un aspect « soufflé » des côtes et d'un fémur dans la région métaphysaire.

Rappelons aussi que les fractures sont tout à fait exceptionnelles.

L'*envahissement des parties molles* sur les clichés par une ombre tumorale, qu'on voit couramment dans les ostéosarcomes, et assez souvent dans les tumeurs osseuses secondaires aux cancers surtout glandulaires, est ici, semble-t-il, absent presque toujours. Chez notre malade nous ne l'avons vu qu'à proximité d'une vertèbre très altérée, et sur une faible étendue. Il est au contraire notable que les bosses craniennes, cliniquement très vite saillantes

(1) BOYD a noté à l'autopsie et photographié ces innombrables petites épines périostées, hérissant la surface de l'os « comme les piquants d'un porc-épic ».

sous la peau, restent transparentes aux rayons X, et que les tuméfactions périossseuses, dont nous avons signalé l'aspect pseudo-inflammatoire, n'ont pas non plus de traduction radiologique.

Tels sont les traits généraux des altérations radiologiques. On peut ainsi les résumer : *aspect « ver-moulu » puis flou et ouaté par raréfaction des os atteints, réaction et soulèvement du périoste par endroits, épaissement des parois craniennes, spicules en poils de brosse.*

Un point intéressant de notre observation, quand on le rapproche de cette ostéose néoplasique raréfiante, c'est la *calcification partielle de la tumeur abdominale*. Presque invisible sur les premiers clichés, cette tumeur est devenue, peu à peu, très apparente aux rayons X, avec un aspect tigré remarquable. Dans les publications sur les sympathomes, ce fait ne paraît guère avoir été observé. HARTUNG, DOUB, signalent seulement que la tumeur surrénale peut être visible radiologiquement (1). Il est légitime,

(1) M. ROCHER a vu cependant sur les radiographies de sa malade des dépôts calcifiés correspondant au siège de la tumeur, et les métastases osseuses n'existaient pas dans ce cas.

Histologiquement, MM. ROUSSY et HUGUENIN, on constaté dans le leur des calcosphériles.

Des calcifications partielles ont d'ailleurs été observées dans des ganglioneuromes surréniaux (HORTOLOMEI, CHIPAIL et FEIDMANN, *Annales d'Anatomie Pathologique*, 1932, p. 585).

Dans une observation due à R. CIBILS-AGUIRRE, une tumeur calcifiée « de la région pancréatique » est appelée sarcome ostéoblastique : or l'histologie était celle d'un sympathome embryonnaire.

chez notre malade, d'invoquer un phénomène de « mutation calcique » et de rapprocher ce début de calcification tumorale au cours d'un processus raréfiant diffus du squelette, des faits sur lesquels a beaucoup insisté M. le Professeur LERICHE. Et c'est l'occasion de rappeler l'opinion de GREIG qui écrivait en 1929 à propos des sympathomes surréniaux, que la résorption osseuse précède l'ossification nouvelle, et que l'ostéolyse est la conséquence de la « vascularisation excessive de ces tumeurs ».

Plus encore que leur forme, la *topographie* des lésions osseuses, et l'*ordre chronologique de l'envahissement* contribuent à l'originalité des métastases squelettiques des sympathomes.

Le *crâne* est toujours, semble-t-il, le premier atteint. Les tumeurs qui n'ont pas envahi le crâne laissent indemne le reste du squelette. C'est aussi la localisation la plus caractéristique. Les noyaux tumoraux, sous-périostés, sont habituellement multiples : de 3 à 7 en moyenne. Ils sont d'abord perceptibles cliniquement, bien avant que le squelette crânien soit modifié sur les clichés. Nous avons vu leur adhérence à l'os, leur indépendance par rapport aux téguments, leur tendance à devenir fluctuants, le faciès très particulier qu'ils entraînent lorsqu'est apparue l'exophtalmie (frog face). Radiologiquement ces tumeurs superficielles demeurent à peu près invisibles. Mais on commence à déceler, quelques semaines après leur apparition, les altérations de tout le squelette crânien : l'aspect vermoulu, puis la

raréfaction diffuse, enfin l'aspect flou, nuageux, avec épaissement de tous les os. L'occipital est le moins atteint.

Ce n'est qu'à une période très avancée que peuvent apparaître les spicules en poils de brosse dans les zones correspondant aux principales tumeurs.

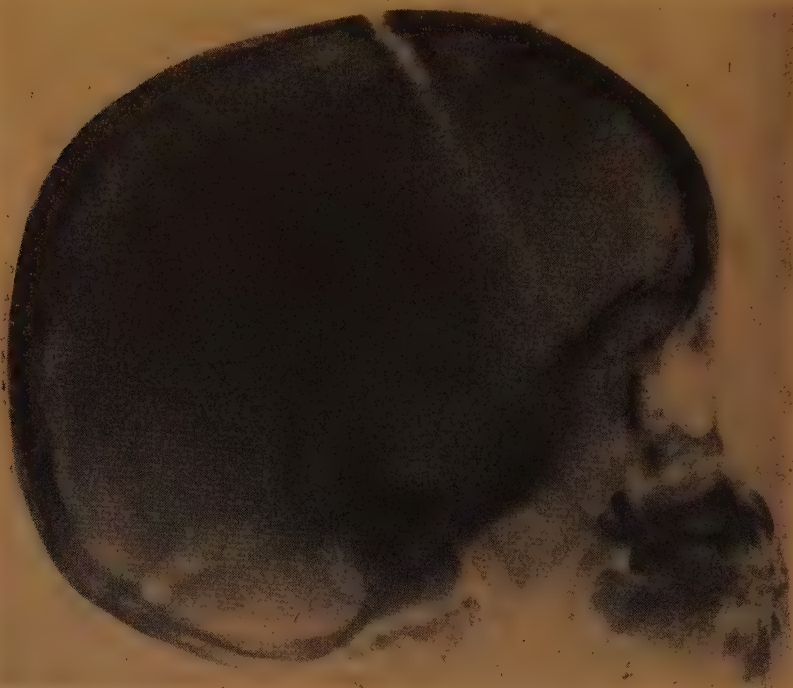


FIG. 6. — Crâne, mars 1938.

Par ailleurs les clichés portent plus ou moins l'empreinte de l'*hypertension intracrânienne*. On y voit des impressions digitales, et surtout un signe bien connu dans les tumeurs cérébrales de l'enfant : la

disjonction des sutures. La suture métopique quelquefois, les sutures frontopariétales surtout, baillent. Le fait a été signalé par beaucoup d'observateurs (STERN et NEWNS, F.-R. OBER, DOUB, etc...). Il avait atteint dans notre observation des proportions éton-



Fig. 7. — Crâne, 6 octobre 1938.

nantes. On s'explique, devant une telle image radiographique, que le syndrome clinique d'hypertension intracrânienne se soit secondairement atténué.

Dans cet ensemble clinique et radiologique : tumeurs sous-périostées, tumeurs orbitaires avec exo-

phtalmie, aspect nuageux des os du crâne épaissis, disjonction des sutures, et accessoirement spicules osseuses, — il faut voir un véritable *syndrome de tumeurs craniennes multiples chez l'enfant*. Ce syndrome est connu des pédiâtres. On en a rendu responsables des néoplasies de types divers : lymphoblastomes, myélosarcomes, leucoblastomes, *chloromes* surtout. M. le Professeur NOBÉCOURT en a donné à plusieurs reprises une description clinique et radiologique, indépendamment de toute idée de sympathome (1).

Rien ne nous permet d'exprimer, même par des nuances, une différence entre ce que l'on a décrit comme tumeurs d'origine hémopoïétique et ce que l'on voit dans les sympathomes, au point de vue de la séméiologie des localisations craniennes. Il n'est donc pas possible de présenter ce syndrome comme « pathognomonique ». Il est, du moins, très original. Et nous pensons qu'il doit toujours faire envisager, en même temps que l'hypothèse d'un chlorome, celle d'un sympathome embryonnaire.

Les os de la face, surtout l'os malaire, le zygoma, sont souvent atteints en même temps que le crâne. Le maxillaire inférieur, dont l'atteinte est donnée comme fréquente au cours des carcinoses osseuses

(1) Clinique Médicale des Enfants. Affection des organes hémolymphopoiétiques et du sang, 1931, p. 394. *Concours Médical*, 11 juillet 1926; *Journal des Praticiens*, 1933; Thèse de Lôbel, Paris, 1934.

métastatiques, ne nous a pas semblé particulièrement vulnérable.

Les *côtes*, le *sternum*, le *bassin* sont touchés à un stade précoce également, et de façon profonde. L'aspect radiologique ressemble aux altérations crâniennes : flou tacheté d'innombrables îlots clairs, os « vermoulu » puis nuageux. Le dessin des côtes est légèrement boursoufflé.

Les *vertèbres* sont plus longtemps normales. Puis elles deviennent floues, la raréfaction osseuse y est assez souvent très prononcée : sur le cliché l'ombré des vertèbres arrive à se réduire dans certains cas au dessin linéaire de leur contour. Il peut y avoir, comme dans notre observation, déformation, aplatissement (peut-être fracture avec tassement) des corps vertébraux.

Le *squelette des membres* n'est pendant de longs mois que peu touché. Contrairement à ce qui se passe au niveau du crâne, c'est habituellement la radiographie qui fait découvrir l'infiltration néoplasique, alors que les signes cliniques en sont minimes. Pourtant, en attribuant aux phénomènes douloureux toujours précoces la signification qu'ils méritent, on connaîtrait de bonne heure la diffusion métastatique.

La *racine des membres* est toujours atteinte en premier. Il y a certes une remarquable symétrie dans le processus, mais bien souvent un côté est en avance sur l'autre. Ce sont donc les extrémités supérieures humérales et fémorales qui s'altéreront d'abord. Le processus atteint à son point de départ la région

juxta-épiphysaire de la diaphyse : la *métaphyse*. C'est là que l'on décèle la raréfaction, l'aspect vermoulu si particulier. Puis le processus s'étend le long de la diaphyse, qui rapidement se décalcifie. De la racine des membres, les altérations progressent lentement vers les segments distaux. Longtemps le tibia et le péroné, plus longtemps encore le radius et le cubitus gardent une apparence normale. La mort survient en général avant que le carpe, la main et le pied se soient modifiés. Chez notre malade pourtant, les lésions, toujours identiques avec leur aspect nuageux et leurs innombrables taches claires, s'étendaient jusqu'aux phalanges sur les derniers clichés.

Il peut se faire qu'en un point ou un autre d'un os l'infiltration soit plus marquée que dans les régions voisines ou symétriques. On a alors une apparence de « foyer » métastatique. Mais les lésions sont toujours diffuses.

C'est au niveau des membres qu'on observe les images de *soulèvement et de condensation du périoste* que nous avons signalées.

L'ATTEINTE MÉDULLAIRE.

La ponction sternale a fait la preuve, chez notre malade, de l'infiltration de la moëlle osseuse par les cellules tumorales. Nous n'avons pas trouvé ce renseignement ailleurs à propos des sympathomes. Seul, M. Lambin, — dans une communication orale récente à la Société Française d'Hématologie, — a fait part d'une constatation identique à la nôtre. Pourtant

l'envahissement de la moëlle est certainement le complément habituel de l'envahissement osseux des sympathomes. Les examens anatomiques post-mortem en font foi.

D'ailleurs il n'est plus exceptionnel aujourd'hui de déceler sur le myélogramme les envahissements médullaires métastatiques. Depuis les publications de ROHR et HEGGLIN, P.-E. WEIL, ISCH WALL et S. PERLÈS, MALLET et LEFÈVRE, MERKLEN, GOUNELLE et WARTER, VARADI, etc., le fait a été maintes fois vérifié, particulièrement pour les cancers du sein généralisés. On sait que cette méthode a permis à P.-E. WEIL et S. PERLÈS de faire la preuve de l'extraordinaire fréquence des métastases osseuses diffuses, puisque pour 10 malades atteintes de cancer du sein sans généralisation apparente, 4 fois la ponction sternale fut positive (1). L'affinité globale, ostéo-médullaire, de certains cancers, ne peut plus être considérée comme une rareté.

Ce qui est, par contre, extrêmement délicat, en dehors de cas exceptionnels, c'est de reconnaître sur le myélogramme la nature originelle du néoplasme. Les sympathomes embryonnaires, dont les cellules ont avec certains éléments de la lignée sanguine les ressemblances que l'on sait, peuvent moins que toute autre tumeur échapper à cette difficulté. Dans le cas particulier que nous avons observé, l'infiltration diffuse de la moëlle (qui fut ponctionnée en plusieurs

(1) P.-E. WEIL et S. PERLÈS. *La Ponction Sternale*, Masson, 1938, et *Presse Médicale*, 12 juillet 1939.

endroits) ne pouvait que nous encourager dans notre méprise clinique, et apportait un argument de plus pour évoquer une maladie systématisée de la moëlle. Sur les frottis, les cellules avaient suggéré deux hypothèses, celle de plasmocytome, celle de « réticulosarcome très embryonnaire ». L'envahissement médullaire risque ainsi d'être dans le tableau anatomo-clinique des sympathomes embryonnaires, un signe trompeur de plus.

Nous devons signaler cependant qu'à la lecture de nos préparations, qu'il eut l'obligeance d'examiner, M. P.-E. WEIL avait donné comme probable l'hypothèse de tumeur métastatique.

C'est bien à l'infiltration médullaire métastatique qu'on doit rapporter, — selon toute vraisemblance — l'anémie signalée dans toutes les observations de sympathome embryonnaire avec manifestations osseuses. Il s'agit, dans la très grande majorité des cas, comme chez notre malade, d'une anémie moyenne de type hypochrome, avec réaction médullaire modérée. Jamais elle ne ressemble aux anémies par aplasie médullaire; le pourcentage des granulocytes reste sensiblement normal. L'hyperleucocytose relative est fréquente, mais discrète. STERN et NEWNS ont signalé un taux assez élevé d'érythroblastes, mais leur observation fait exception. Les globules rouges nucléés sont habituellement en petit nombre.

L'anémie dont il s'agit ne correspond donc pas tout à fait aux anémies maintes fois signalées chez

l'adulte au cours des cancers du sein, de l'estomac, de la prostate ou de l'utérus métastasés au squelette, puisque précisément dans ces cas on donne pour fréquente et caractéristique, à côté de l'hyperleucocytose et de la polynucléose, une forte réaction érythroblastique et normoblastique. Mais elle leur ressemble. Alors qu'elle diffère radicalement des anémies de type aplastique qu'on observe au cours des crypto-leucémies.

La thrombocytopénie a été signalée dans un cas qui s'est accompagné de purpura (CUST).

SYMPTOMES ACCOMPAGNANT L'ENVAHISSEMENT OSTÉO-MÉDULLAIRE.

Un certain nombre de symptômes cliniques évoluent parallèlement à la généralisation osseuse.

Les *douleurs des membres* par exemple, qui sont si fréquemment un des premiers symptômes, et qu'on interprète souvent au moment de leur apparition comme un signe de maladie rhumatismale (1), doivent être rapportées aux dépôts métastatiques sous-périostés. Elles sont un précieux indice pour localiser dans le temps le début de l'infiltration osseuse : il est remarquablement précoce.

Les *adénopathies* cervicales, inguinales, axillaires, que presque tous les auteurs ont relevées dans les

(1) Ou d'ostéomyélite : le malade de WESSELY, opéré d'abord par l'ophtalmologiste pour sa tumeur orbitaire, fut quelques semaines plus tard opéré par un chirurgien avec le diagnostic d'ostéomyélite de l'os iliaque.

sympathomes du type Hutchison, paraissent liées aussi aux localisations osseuses. Elles restent toujours de faible volume : on a l'impression d'une polymicro-adénopathie banale. Lorsque l'examen histologique de ces ganglions a été pratiqué, il n'a souvent montré qu'une hyperplasie banale.

La *fièvre* est pratiquement toujours présente lorsqu'un sympathome atteint le squelette, très irrégulière et persistante. On est tenté d'y voir aussi une conséquence des processus osseux, car cette fièvre subit par poussées, en même temps que les douleurs et les adénopathies, des recrudescences. Elle figure d'ailleurs aussi au tableau clinique des néoplasmes osseux secondaires de l'enfant lorsqu'il ne s'agit pas de sympathome. On l'a notée dans quelques carcinomes osseux de l'adulte.

Toutefois, la fièvre est signalée dans certains sympathomes du type PEPPER (cas de VAN VEEN). Et l'on sait que d'autres tumeurs malignes, — particulièrement le cancer du rein — ont coutume d'être fébriles.

Chez notre malade, la fièvre persista, continue et désarticulée, de décembre 1937 à mars 1938. Puis pendant quatre mois l'évolution fut, sauf quelques accès de brève durée, apyrétique. La fièvre reparut, élevée et oscillante, dans les quatre derniers mois.

L'*anémie*, dont nous avons parlé plus haut, nous semble explicable par l'infiltration médullaire, beaucoup plus que, comme on l'a supposé, par les hémorragies intratumorales.

Rappelons enfin qu'au cours du sympathome embryonnaire l'hypertension intracrânienne est le résultat des tumeurs osseuses. Quant aux paraplégies, qui ne sont pas exceptionnelles, elles peuvent sans doute être occasionnées par les lésions vertébrales (la chose est vraisemblable dans notre observation 1), mais elles s'expliquent surtout par la propagation intrarachidienne de la tumeur primitive, franchissant un trou intervertébral (CHANDLER et NORCROSS).

VALEUR SÉMÉIOLOGIQUE DE CETTE FORME D'ENVAHISSEMENT DIFFUS DU SQUELETTE ET LA MOELLE OSSEUSE.

Il est important de se demander si cette ostéo-myélose métastatique, avec les caractéristiques topographiques et radiologiques que nous lui avons reconnues, possède une véritable originalité en pathologie. Ou bien au contraire si la tumeur sympathique embryonnaire emprunte ici une symptomatologie peu banale certes, mais classique. Il nous faut dans ce but passer rapidement en revue quelques syndromes osseux diffus.

L'« *ostéose cancéreuse diffuse* » ou « cancer métastatique généralisé au squelette » est un syndrome fort bien connu maintenant chez l'adulte. On sait qu'il s'observe avec une fréquence particulière dans le cas de cancers glandulaires : cancers du sein, de la prostate, de la thyroïde et des *surrénales*. Nous avons rappelé plus haut que dans ce type clinique l'infiltration de la moëlle osseuse par les cellules néoplasiques était une notion acquise, contrôlée maintes

fois par la ponction sternale. On peut avancer même que la localisation médullaire doit y être extrêmement précoce, puisque l'étude systématique du myélogramme est considérée par M. P.-E. WEIL comme la meilleure méthode pour dépister de bonne heure la généralisation.

Au point de vue radiologique, deux types peuvent être rencontrés. L'un de ces types est la « forme *ostéoplastique généralisée* » des métastases cancéreuses, déjà connue de Recklinghausen. Le processus de condensation osseuse y égale ou y dépasse le processus de raréfaction auquel il s'associe : il en résulte un aspect pagétoïde du squelette. Le crâne ne participe que d'une façon inconstante. Le cancer primitif est presque toujours prostatique.

Le second type, qui paraît le plus fréquent, est avant tout *ostéo-porotique* ; il s'observe de préférence avec les néoplasmes du sein. La raréfaction osseuse en est l'élément essentiel, le processus de reconstruction, s'il existe, restant discret et diffus. M. MALLET en a décrit l'aspect initial comme une éclosion de minuscules îlots de raréfaction. D'autres auteurs parlent d'« aspect pommelé par raréfaction », de « taches translucides », de « petites vacuoles », d'« aspect multikystique ». Et en effet ce que l'on voit sur les clichés, surtout au début, c'est bien un semis de petites taches claires, c'est bien l'aspect « vermoulu » des os atteints. Presque toujours l'envahissement du squelette commence par le rachis (avec ou sans aplatissement des vertèbres), les côtes et le

bassin, puis attaque la racine des membres. Mais le crâne n'est pas toujours touché, et on ne signale qu'exceptionnellement des bosses crâniennes cliniquement apparentes (1). Le soulèvement du périoste n'est pas commun dans ces cancers métastatiques de l'adulte.

Ainsi, réserve faite pour deux signes (soulèvement périosté, atteinte précoce et profonde du crâne), le tableau des métastases osseuses du sympathome diffère en somme fort peu des carcinoses osseuses métastatiques de l'adulte. On peut supposer que la plus grande vulnérabilité du crâne, ainsi que le mode de réaction du périoste, sont conditionnés par le jeune âge des sujets, comme le sont la déhiscence des sutures crâniennes et sans doute la production des spicules osseuses.

Par ailleurs il faut noter que les fractures sont beaucoup plus fréquentes dans les cancers de l'adulte; que la fièvre, par contre, y est moins constante; que l'anémie se signale très souvent par sa réaction normo-érythroblastique intense. L'évolution est relativement longue, la courbe de poids souvent stationnaire.

Il est intéressant de rappeler les caractéristiques

(1) Les métastases crâniennes et orbitaires sont toutefois signalées dans certains cas de *tumeurs cortico-surrénales* (ROLLET et COLRAT, *Archives d'Ophthalmologie*, octobre 1924) et dans plusieurs *tumeurs du rein*, plus particulièrement des *hypernéphromes* (VAN DUYSE et MARHAIS, *Arch. Ophth.*, 1922, p. 396; ALESSANDRI, *Il Polichinico*, 15 juin 1926, etc...)

histologiques de ces métastases ostéomédullaires. On décèle habituellement, aussi bien sur des zones macroscopiquement saines des os que dans les régions très atteintes, un épaissement fibropériostique en surface, et plus profondément une infiltration de tissu néoplasique. Dans cette région profonde voisinent d'ailleurs côte à côte des plages de tissu tumoral et des plages où le microscope montre en tout et pour tout la raréfaction osseuse (ROUSSY). Dans quelques observations l'atteinte diffuse du squelette va de pair avec une infiltration néoplasique de tous les organes et tissus, au point qu'on peut parler de « *granulie cancéreuse* » (GARNIER et CATHALA).

Bref, il est évident que le syndrome ostéomédullaire du sympathome n'est qu'un cas particulier de ces ostéoses cancéreuses diffuses. Seuls le fait qu'il s'agit d'un enfant, et l'aspect saisissant des localisations crâniennes, consacrent son originalité.

Mais il se trouve avoir d'étroites ressemblances avec d'autres affections ostéotropes du jeune âge.

Les *myélomes multiples*, — dont l'authenticité chez l'enfant n'est d'ailleurs pas admise par tous les auteurs, — peuvent, quand leurs localisations sont très nombreuses, intéresser simultanément la racine des membres (qu'ils attaquent dans la région métaphysaire), le rachis, les côtes, le bassin. Au niveau du crâne, ils déterminent parfois des tumeurs multiples analogues à celles des sympathomes. Peut-être les images radiographiques de raréfaction osseuse qu'ils

entraînent sont-elles plus étendues, plus cavitaires d'aspect que dans les cancers métastatiques. En fait elles sont parfois petites, multiples et confluentes, « depuis la tache de raréfaction ponctiforme jusqu'à la perte de substance de 2 cm. de diamètre » (1) et l'on a l'impression que les images radiologiques des deux affections peuvent se rejoindre. Mais, la réaction constructive, et surtout la réaction périostée font toujours défaut.

Les *chloromes* se manifestent au niveau du crâne et des régions orbitaires par un ensemble clinique et radiologique absolument superposable à celui que nous avons observé dans le sympathome. Les tumeurs, l'exophtalmie sont les mêmes. L'épaississement des os du crâne, la raréfaction vacuolaire, la disjonction des sutures sont classiques.

Mais, si les côtes et plus rarement les vertèbres sont quelquefois atteintes de tumeurs chloromateuses, les membres sont presque toujours indemnes.

En dehors même du chlorome ou des faits qui s'en rapprochent (2), certaines *leucémies* s'accompagnent d'altérations osseuses radiologiques. Nous relevons dans les observations : aspect « pagétoïde » du squelette au cours d'une cryptoleucémie (3), aspect flou,

(1) P. CARNOT, R. CACHERA, M^{lle} TISSIER, *Société Médicale des Hôpitaux*, 24 janvier 1936.

(2) *Soc. de Pédiatrie*, 3 déc. 1935. TERRIEN, Leucémie aiguë avec localisation osseuses et exophtalmie bilatérale.

(3) *Ibid.* M. LAMY (discussion de l'observation de Terrien).

« pagétoïde » du crâne et du bassin et raréfaction osseuse au niveau des tibias (R. DEBRÉ, LAMY, SOULIÉ et GABRIEL) (1) ; *soulèvement et épaississement du périoste* surtout (2). Des faits analogues ont attiré l'attention des auteurs américains, qui ont souligné précisément la ressemblance des signes radiologiques entre ces leucémies à manifestations osseuses et les sympathomes. Ainsi, après avoir étudié les signes radiologiques des tumeurs sympathiques embryonnaires, H.-P. DOUB mentionne que « certaines leucémies ont des aspects radiologiques tout à fait semblables. » Et M. C. SOSMAN (de Boston) déclare : « Chez les enfants atteints de leucémie, particulièrement de leucémie aleucémique, on peut voir de petites taches d'ostéoporose qui simulent exactement le neuroblastome sympathique. »

Qu'il s'agisse par conséquent d'infiltration métastatique ostéomédullaire, ou de prolifération néoplasique primitivement médullaire, les altérations squelettiques se traduisent, cliniquement et radiologiquement, par des aspects très comparables. On trouverait encore des images élémentaires du même ordre dans certaines maladies de Hodgkin, ou même dans des affections métaboliques comme les réticulo-endo-

(1) *Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1936, p. 901.

(2) F.-J. POYNTON et R. LIGHTWOOD, *Lancet*, 4 juin 1932 ; R. DEBRÉ, J. MILHIT, M. LAMY et J. FOUQUET, *Soc. Médicale des Hôpitaux de Paris*, 21 avril 1939, etc...

thélioses du type Gaucher, lorsque ces affections frappent les os.

Les symptômes osseux des sympathomes n'ont aucune spécificité. L'importance de la participation crânienne est leur caractère le plus remarquable, qu'ils partagent avec les chloromes.

LES CONDITIONS DU DIAGNOSTIC

Revenons maintenant à l'étude d'ensemble des sympathomes embryonnaires, pour envisager, avec l'aide des auteurs qui les ont fait connaître, un problème pratique : celui du diagnostic.

Voici une néoplasie dont les caractères se définissent aisément, au point qu'*a priori* son identification paraît très simple. Histologiquement, deux critères fondamentaux : les formations en rosettes, les fibrilles. Cliniquement, trois aspects : une tumeur isolée en un point quelconque du sympathique ; une tumeur surrénale avec métastases hépatiques chez un nouveau-né ; une tumeur surrénale avec métastases crâniennes et osseuses, sur lesquelles nous avons insisté.

Mais c'est une néoplasie peu répandue, à laquelle on ne pense guère tant qu'on ne l'a pas déjà rencontrée. Elle a, de plus, d'étranges ressemblances avec des tumeurs plus classiques. Elle se prête volontiers à l'erreur d'interprétation à plus d'un point de vue. Elle est donc souvent méconnue.

Quels arguments cliniques pourraient en effet donner l'idée de tumeur du sympathique, quand on se

trouve devant une tumeur isolée cervicale, médiastinale, intestinale ou pelvienne ?

S'il s'agit d'un syndrome de PEPPER, chez un nouveau-né, que se passe-t-il la plupart du temps ? L'hépatomégalie est évidente, la tumeur surrénale l'est beaucoup moins. Tout invite à porter le diagnostic de tumeur du foie, et même, lors de l'examen anatomique, à considérer comme primitive, ainsi qu'on l'a souvent fait, la localisation hépatique.

Pour le « type HUTCHISON », l'erreur est plus facile encore. La tumeur surrénale est-elle de bonne heure perceptible ? Il faudrait savoir que cette masse volumineuse vient de la région pararénale ; et ce n'est pas facile, alors qu'à gauche elle en impose presque toujours (malgré le contact lombaire) pour une splénomégalie ; qu'à droite elle paraît faire corps avec le foie ; et que l'on songerait encore aux tumeurs du rein chez un enfant jeune avant d'imaginer un néoplasme de la capsule surrénale. Y a-t-il exophtalmie, tumeurs crâniennes ? L'attention se concentre sur ces symptômes. On songe aussitôt aux chloromes. La leucémie manque, il est vrai. Mais nous sommes trop avertis de la fréquence des crypto-leucémies chez l'enfant ; et que dire si la ponction sternale, comme dans notre observation, paraît encourager ce diagnostic ? Quand d'autres localisations osseuses sont décelées, c'est le myélome multiple qui vient à l'esprit. Il a les mêmes images radiologiques, et tant d'aspects cliniques divers ! L'ensemble du syndrome enfin, tumeur qu'on croit splénique, adénopathies, altéra-

tions squelettiques, laisse volontiers l'impression d'une maladie de système des organes hématopoïétiques.

Mais, bien plus, — et c'est là l'originalité du sympathome embryonnaire —, l'examen histologique encourage souvent ces erreurs.

Il faut un histologiste averti, et d'heureuses coupes pour que la tumeur nerveuse y soit reconnaissable. Les rosettes sont-elles rares, les fibrilles manquent-elles dans la zone étudiée, le diagnostic n'est pas fait. Que reste-t-il pour éclairer l'histo-pathologiste? de petites cellules à noyau foncé qui ressemblent à des lymphocytes; des cellules ovalaires rappelant par exemple des plasmocytes; quelques cellules multinucléées : des éléments en somme mal différenciés, avec une « impression » d'origine hématopoïétique.

La confusion est facile. Elle est partout signalée. BÉRARD y insiste en détaillant l'historique des sympathomes. M. LESNÉ précise en rapportant son cas : « Cette tumeur à un examen superficiel pouvait être prise pour un lymphosarcome. » M^{ne} ERLICH dit du sien : « Le diagnostic est hésitant entre sarcome et sympathome embryonnaire. »

Nous n'aurions pas lieu par conséquent de nous étonner que des cas de sympathomes aient pu parfois, au gré des circonstances anatomo-cliniques, et selon les tendances de l'histologiste, être baptisés de noms divers : sarcome à cellules rondes; réticulo-sarcome indifférencié, ou même différencié (myéloblastique, érythroblastique ou lymphoplasmocytaire) ; lympho-

sarcome ou leucosarcome; lymphosarcome intestinal (pour un sympathome des plexus de Meissner et d'Auerbach); myélomes multiples, plasmocytomes, lymphoblastomes ou leucoblastomes; chlorome aleucémique; et chlorome « lymphoïde » aleucémique (dont l'existence est pourtant discutable).

Si nous en croyons M. COLIN MAC DONALD (de Melbourne) (1) la même erreur est vraisemblable encore dans certaines tumeurs publiées comme sarcomes d'Ewing.

Nous concevons aussi qu'au cours de l'évolution on se défende difficilement contre l'impression clinique de maladie de système : leucosarcomatose, ou même leucose. Dans une intervention orale à la Société Française d'Hématologie, le 5 juin 1938, M. LAMBIN relatait précisément un cas de sympathome méconnu jusqu'à l'autopsie et pris sur la foi de la ponction sternale pour une cryptoleucémie.

Tout cela nous amène à nous demander : les tumeurs du sympathique embryonnaire sont-elles si exceptionnelles ? N'y a-t-il pas, actuellement encore, une proportion notable de sympathomes méconnus ?

On est en droit de poser la question. Car il est un fait. C'est qu'à la lecture de certaines observations, dont les traits essentiels sont bien ceux des tumeurs de PEPPER ou d'HUTCHISON, on regrette que le diagnostic de lymphome, de sarcome, etc., ait été affirmé sans que soit discutée l'hypothèse de sympathome.

(1) *American Medical Association*, 9 octobre 1937.

Nous en citerons quelques exemples, non pas certes avec l'intention de mettre en doute sur la foi d'une « impression » l'interprétation des auteurs, mais bien plutôt pour donner une idée plus concrète, plus vivante, des circonstances dans lesquelles on devrait, à notre avis, songer aux tumeurs sympathiques embryonnaires et leur faire une place dans la discussion. Seule, en effet, une révision histologique, la recherche attentive des rosettes et des fibrilles, autoriserait pour ces cas une opinion formelle, confirmation ou infirmation du diagnostic porté.

I. - SYMPATHOMES ÉVIDENTS MÉCONNUS.

Ils ne sont pas rares dans les publications anciennes que cite BÉRARD, à l'époque où l'histologie des tumeurs sympathiques embryonnaires venait à peine d'être décrite. Un exemple excellent figure dans la publication de TILESTON et WOLBACH (1908) : tumeur surrénale droite avec métastases craniennes et exophtalmie chez un enfant de 16 mois, publiée comme « tumeur lymphomateuse » malgré la présence de nombreuses rosettes et d'une trame fibrillaire.

II. - LYMPHOSARCOME OU SYMPATHOME ?

Il y aurait lieu de revoir les observations de lymphosarcomes des ganglions abdominaux, et celles de lymphosarcome du foie.

A. VOLPE et N. BLOISE ont rapporté (1) deux cas de « lymphosarcomes abdominaux avec des métastases cranio-faciales, masque chloromateux ». Ils croient pouvoir localiser la tumeur primitive aux « ganglions rétropéritonéaux périréniaux ». Dans les deux cas les métastases craniennes avaient seules été décelées cliniquement. La première observation est celle d'un enfant de 3 ans. Il a des tuméfactions sous-périostées du crâne, avec dilatations veineuses superficielles et exophtalmie ; des douleurs dans les membres ; une polymicroadénopathie ; un foie gros et dur ; une anémie notable. Les sutures craniennes sont disjointes. « Le diagnostic de chlorome paraît s'imposer de toute évidence. » A l'autopsie, les tuméfactions craniennes sont rougeâtres et molles, on trouve des noyaux dans les côtes, l'os coxal, le foie, ainsi qu'une tumeur juxtarénale droite grosse comme le poing. L'étude histologique repose : 1° sur une ponction cranienne : « abondantes cellules du type lymphocytaire et de caractère embryonnaire... On est frappé par l'atypie cellulaire comme dans les néoplasies malignes. » 2° sur l'examen post-mortem des tumeurs : « cellules mononucléées d'aspect lymphoïde à noyau rond, *quelques-unes riches en chromatine, d'autres plus claires*... Elles ont des dimensions différentes, il y en a de grandes, mais le plus grand nombre ont les dimensions d'un lymphocyte. Il existe aussi des *cellules multinucléées*. Entre les cellules on a pu colorer un *fin reticulum*

(1) *Archives de Médecine des Enfants*, février 1927.

fibrillaire qui donne à l'ensemble un aspect adénoïdien... Nombreux foyers d'hémorragie. » Les auteurs concluent : « Nous pouvons affirmer l'existence d'un lymphosarcome ou sarcome lymphoblastique. » L'hypothèse de sympathome paraît pourtant beaucoup plus vraisemblable. C'est du reste l'opinion exprimée par M. MEUNIER.

La deuxième observation est très comparable. Chez un enfant de 4 ans, on note des douleurs dans les membres, de la fièvre, des ecchymoses palpébrales, de l'exophtalmie, une tuméfaction des zygomat, un noyau crânien, anémie, polymicroadénopathie, gros foie. La mort survient au bout de 4 mois. A l'autopsie on trouve une masse rougeâtre entourant le rein droit, aplatisant la surrénale. Le diagnostic clinique de « chlorome sans leucémie » est réformé par l'étude histologique : « ... Cellules mononucléées du type lymphoïde avec un peu de halo protoplasmique. L'aspect du noyau est variable, *il y en a d'intensément chromatiques mais la plupart sont pâles* avec un peu de chromatine... il existe aussi des *cellules multinucléées*... Petits foyers hémorragiques. » Les cellules sont interprétées comme des « lymphoblastes atypiques », et la conclusion est encore « lymphosarcome ou sarcome lymphoblastique ».

Dans la *Revue Française de Pédiatrie* (1929, p. 491), un « lymphosarcome des ganglions rétropéritonéaux avec métastases multiples chez un nourrisson de 6 mois » est rapporté par L. GAROT. La tumeur est

pararénale droite, les métastases sont hépatiques comme dans un syndrome de PEPPER. On trouve deux tumeurs au voisinage des ovaires, une au niveau de la cuisse. Histologiquement, l'auteur mentionne : « *petites cellules rondes ayant l'aspect de lymphocytes, autres cellules plus grandes, trame fibrillaire, zones hémorragiques* ». Mais il conclut « lymphosarcome ».

V. ZAMORANI donne aussi comme « lymphosarcome congénital du foie » (1) une tumeur hépatique accompagnée d'un noyau surrénal et de métastases cutanées. L'histologie n'est pas décrite en détail ; il s'agit de petites cellules rondes. Mais ce cas n'est pas seul de son espèce. Pour peu que l'on cherche à se documenter sur les « lymphosarcomes congénitaux » du foie, on a vite l'occasion de s'étonner de la fréquence des noyaux surrénaux « métastatiques » trouvés à l'autopsie.

Nous avons rencontré encore une observation troublante de MM. GRENET, ISAAC-GEORGES, LOUVET et ARONDEL (2) : lymphosarcome du médiastin (mais adhérent au rachis) et de la surrénale droite, avec métastases hépatiques et ganglionnaires.

(1) *Riv. di Clin. Pediatrica*, juillet 1927.

(2) *Société de Pédiatrie*, 16 mai 1933.

III. - LYMPHOBLASTOME OU SYMPATHOME ?

Leur ressemblance clinique peut être bien embarrassante, si nous en croyons ce lymphoblastome communiqué par MM. R. DEBRÉ, ROEDERER, et M^{me} M.-L. JAMMET (1) :

Il s'agit d'un garçon de 6 ans et demi, souffrant depuis mai 1936 de douleurs dans les membres évoluant par poussées de fièvre, et de *crises douloureuses abdominales*. En mars 1937, il a 4 tuméfactions crâniennes adhérentes à l'os (deux tumeurs analogues ont disparu spontanément), plusieurs tuméfactions au niveau des os longs, des ganglions cervicaux et occipitaux. Radiologiquement le crâne est pagétoïde, mais sans épaississement de l'os ; il a l'aspect « vermoulu » (il y a même une lacune pariétale). Les fémurs portent aussi des zones de raréfaction. L'examen d'un fragment de tumeur frontale montre des suffusions sanguines et une image histologique d'interprétation difficile. Les éléments cellulaires ont la forme de moyens mononucléaires. Cinq mois plus tard, l'enfant meurt cachectique avec « hépatomégalie et splénomégalie ». L'autopsie n'a pu être faite.

Un cas comparable a été vu par MM. J. GATÉ, P. CUILLERET et C.-E. BOYER (2) : tumeurs crâniennes, orbitaires et cutanées chez un enfant de 11 mois : sarcome lymphoblastique d'après un examen biopsique.

(1) *Société de Pédiatrie*, 5 juillet 1938.

(2) *Réunion Dermatologique de Lyon*, 26 novembre 1931.

IV. - LEUCOBLASTOME, CHLOROME OU SYMPATHOME ?

On eût pu soulever cette question devant le petit malade de MM. P. FOULON et P. DESCLAUX (1) : nourrisson de 22 mois atteint de plusieurs tumeurs crâniennes, d'exophtalmie gauche et de polymicroadénopathie, ainsi que d'une monoplégie crurale droite avec hyperréflexivité tendineuse. Les auteurs ont examiné radiologiquement le squelette, et noté l'épaississement des os du crâne avec des images « en dents de peigne » des pariétaux, et au niveau du fémur une image de périostite. L'enfant mourait 2 mois après les premiers symptômes, avec une « tête de grenouille » caractéristique et une stase papillaire. Il n'avait eu de fièvre que pendant une période transitoire d'une semaine. Le sang contenait 1.370.000 hématies et 18.000 globules blancs par millimètre cube (*sans aucune forme anormale*). Par ponction d'une tumeur crânienne, on retira des cellules d'identification difficile, « à protoplasma basophile non granuleux, à noyaux à réseau chromatinien très délicat sans nucléole visible... » Une biopsie permit de noter l'absence de coloration verte, la tendance hémorragique de la tumeur, et de retrouver les mêmes cellules. L'autopsie ne fut pas pratiquée.

Même ressemblance clinique troublante avec le sympathome dans l'observation III de la thèse de

(1) A propos d'un cas de chlorome ayant débuté par des troubles paralytiques. *Société d'Hématologie*, 5 mai 1939.

M^{lle} KOCHANSKA (1). Un enfant de 8 mois est porteur de tumeurs crâniennes et d'exophtalmie. Sang : G. R. 3.600.000, G. B. 12.000 avec 9 « cellules indifférenciées » pour 100. A l'autopsie, tumeur au-dessus du rein droit, « dépendant semble-t-il, de la surrénale droite ». L'étude histologique, contrôlée par M. OBERLING, révèle, au milieu de foyers hémorragiques, des nappes de cellules « rappelant la série des myélocytes » et d'autres « rappelant la série érythro-poïétique » en outre des cellules anormales à noyaux monstrueux. Le cas est classé comme myélosarcome érythroblastique.

Parfois le choix du terme trahit un peu l'incertitude du diagnostic étiologique. Certain « chloro-lymphosarcome » avec tumeurs crâniennes multiples, tumeur abdominale dont « il semble que ce soit la rate » et formule sanguine d'anémie très banale (2) peut paraître suspect.

V. — MYÉLOSARCOME OU SYMPATHOME ?

L'observation I rapportée par LÖBEL dans sa thèse (3) laisse une place à l'incertitude. Il s'agissait d'un enfant de 4 ans porteur d'une tuméfaction palpébrale avec ecchymose et exophtalmie, et d'une

(1) *Thèse Paris*, 1933. Contribution à l'étude du chlorome (à propos de quelques cas chez le nourrisson). Myélosarcome leucoblastique et érythroblastique. Travail du service de M. LESNÉ.

(2) NASSO, *la Pediatria*, 1^{er} mai 1923.

(3) Paris 1934. Etude clinique et hématologique du cancer myéloïde du crâne à foyers multiples chez l'enfant.

« rate percevable sur 12 cm. $\times$ 7 cm. ». Malgré la radiothérapie l'état s'aggrave, des bosses crâniennes apparaissent. Sur la radiographie les os du crâne sont épaissis, nuageux, les sutures disjointes. L'enfant meurt au bout de quelques semaines, aveugle, avec « un foie et une rate énormes », une anémie de type banal. Pas d'autopsie.

VI. - RÉTICULOSARCOME OU SYMPATHOME ?

Une observation de R. CLÉMENT et J. DELON (1) nous a frappé tant elle paraît proche cliniquement de notre observation I.

Un garçon de 8 ans est examiné d'abord pour des douleurs osseuses diffuses, puis pour des tumeurs crâniennes avec déformation de la face éveillant l'idée d'un chlorome. Il a sept tuméfactions sous-cutanées adhérentes aux os du crâne, des tuméfactions des côtes et du sternum, un *abdomen volumineux*, une paraplégie incomplète. Plus tard une paralysie bilatérale de la VI^e paire, une anesthésie cornéenne, un léger flou des bords papillaires. L'examen du sang montre seulement une anémie modérée, sans éléments anormaux. Le squelette est radiographié : décalcification massive des os, « infiltration disséminée d'une infinité de taches claires », donnant « l'aspect vermoulu ». Le crâne est radiologiquement flou (mais il n'y a ni spicules ni écartement des sutu-

(1) Réticulosarcome embryonnaire diffus de la moëlle osseuse. Sarcome d'Ewing à forme grave. *Société de Pédiatrie*, 3 décembre 1935.

res). Les côtes sont toutes atteintes, ainsi que le bassin et la racine des membres ; les tibias et péronés sont peu touchés ; le carpe et la main, le pied sont intacts.

L'enfant meurt rapidement. L'autopsie n'est pas faite. Mais les auteurs ont pu faire pratiquer la biopsie d'un fragment de côte. L'os est infiltré par un tissu néoplasique « sarcomateux... ». « Les cellules sont toutes analogues les unes aux autres, de taille variable, de contours peu précis... les noyaux sont ovoïdes ou fusiformes, tous comparables... Entre les éléments cellulaires, on trouve... des hémorragies ». La conclusion est « réticulosarcome de la moëlle osseuse ou sarcome d'Ewing, à cellules embryonnaires indifférenciées ». Les auteurs s'étonnent que la formule hémoleucocytaire ait montré jusqu'à la fin une prédominance de polynucléaires, tandis que la moëlle était envahie par des cellules indifférenciées.

On pourrait rapprocher de ce cas, dont le diagnostic histologique paraît avoir été malaisé, celui de MM. NOBÉCOURT et LIÈGE (1), concernant un bébé de 18 mois porteur de tumeurs crâniennes et de taches violacées de la peau, avec polymicroadénopathie. Une des tumeurs examinée après biopsie « paraissait être un réticulosarcome ». Il est très intéressant de noter que dans un cas où L. MORQUIO (2) avait hésité entre sympathoblastome et réticulosarcomatose, SABRAZÈS a conclu « réticulosarcomatose ou réticulo-prolymphoblastome ».

(1) *Société de Pédiatrie*, 18 février 1936.

(2) *Société de Pédiatrie*, 17 octobre 1933.

VII. - SARCOMATOSE DIFFUSE OU SYMPATHOME ?

Plusieurs observations relativement récentes autoriseraient encore cette hésitation.

Chez l'enfant de 4 ans vu par E. PRITCHARD et D.-H. HULLER (1) existaient des tumeurs multiples du foie, du cæcum, de la *capsule surrénale* droite et de la peau. Microscopiquement, tumeurs « à petites cellules rondes ». Le diagnostic des auteurs est « cas insolite de sarcome disséminé », et la tumeur cæcale est considérée comme primitive.

Dans la « sarcomatose multiple » observée par M. ACUMA et A. PUGLISI (2) il y avait de multiples tumeurs craniennes adhérentes au périoste. Mais la vérification anatomique fait défaut.

Tumeurs craniennes encore, et noyaux hépatiques, dans le cas rapporté par E. CAUTLEY (3), qui comportait aussi une tumeur lombaire « entre les deux reins ».

Etc..., etc...

Voilà donc une série de faits précis en présence desquels, apparemment, il n'était pas déplacé d'envisager l'hypothèse d'un sympathome. On en trouverait beaucoup d'autres. Bien entendu, ce serait raisonner d'une façon bien légère et tendancieuse que de se laisser aller à admettre qu'il s'agit là d'une liste de sympathomes méconnus. Telle n'est pas notre inten-

(1) *Archives of Diseases in Childhood*, avril 1934.

(2) *Archives Arg. de Pédiatrie*, août 1931.

(3) *Brit. Journ. of Children's Diseases*, juillet-septembre 1919.

tion. Le diagnostic de sympathome ne peut être prononcé, évidemment, que sur des documents anatomiques et histologiques concluants. Mais peut-être les tumeurs sympathiques embryonnaires nous apparaîtraient-elles moins rares, si l'on pensait à elles, à bon escient.

Dès que l'on étend un peu l'enquête dans le domaine de ces observations troublantes, on découvre d'ailleurs, il faut le dire, des faits très difficiles à interpréter. Cela est vrai surtout au sein du chapitre « tumeurs métastatiques des os du crâne chez l'enfant ». Il y a là un véritable syndrome, dont presque tous les pédiatres (souvent aussi les ophtalmologistes) paraissent avoir observé des exemples, mais qui n'a rien d'univoque dans sa nature et son origine. Derrière la similitude clinique étonnante de ces tuméfactions craniennes et orbitaires avec exophtalmie et ecchymoses palpébrales, se cachent sans doute plusieurs affections. Nous pensons que le syndrome « tumeurs des os du crâne » correspond surtout en pédiatrie au chlorome (avec leucémie et coloration verte des tumeurs) et au sympathome (avec tumeur surrénale). Mais nous ne sommes pas certain qu'il ne puisse se réaliser pour d'autres néoplasies.

Essayons de montrer, avant de conclure, la difficulté de cette question, dans l'état actuel des documents utilisables.

Le *chlorome* se définit classiquement par ses tumeurs cranio-orbitaires faites de cellules du type leucoblaste (on n'admet plus guère la division en chlo-

rome myéloïde et chlorome lymphoïde), par l'état leucémique ou subleucémique concomitant, consécutif ou préexistant, par la couleur verte des tumeurs craniennes, des métastases osseuses ou viscérales possibles, quelquefois des organes ou des humeurs. Grâce à ces caractères, il est facilement reconnaissable. Il n'a qu'une ressemblance clinique grossière et partielle avec nos sympathomes.

N'a-t-on pas signalé pourtant de divers côtés :

1° Que la cellule leucoblastique, très indifférenciée, pouvait être d'interprétation difficile (P.-E. WEIL).

2° Qu'il existe des chloromes avec cryptoleucémie, le sang demeurant qualitativement normal.

3° Qu'il faut compter avec « la possibilité de production de leucémie par des tumeurs embryonnaires sans participation des organes hématopoïétiques » (1).

4° Que la coloration verte n'est pas absolument constante.

On peut donc concevoir des chloromes de diagnostic très délicat, et peut-être des faits de passage avec d'autres tumeurs.

Nous avons trouvé par ailleurs une observation curieuse, qui concerne très vraisemblablement un sympathome embryonnaire, et dans laquelle la tumeur avait une coloration verte. Elle a été publiée par R. CIBILS AGUIRRE, R. BRACHETTO BRIAN et E.-J.

(1) Voir à ce sujet : P.-E. WEIL, *Société Médicale des Hôpitaux*, 4 juillet 1930, et LESNÉ, HERAUX et STIEFFEL, *Société de Pédiatrie*, 15 novembre 1927 : un cas de leucoblastome chez le nourrisson.

SAUBILLET (1) sous le titre « Sarcome ostéoblastique de la région pancréatique ». Il s'agit d'un enfant amputé pour une tumeur du fémur gauche prise pour un ostéosarcome. Cinq mois après l'opération, l'enfant meurt cachectique avec un ictère par rétention. On trouve à l'autopsie une tumeur calcifiée « de la région pancréatique » comprimant le cholédoque. A la coupe cette tumeur a une coloration verte. L'examen histologique montre des cellules arrondies et ovalaires, des *formations en rosettes et des trabécules fibrillaires*.

Les « *lymphomes* » avec tumeurs craniennes sont très souvent, nous l'avons vu, des sympathomes embryonnaires méconnus. Cependant, dans le cas publié par MM. ARMAND-DELILLE et J.-F. PORGE (2) la formule sanguine comportait une très forte lymphocytémie, qui ne permet pas de douter du diagnostic histologique. Il est intéressant de noter qu'ici les nodosités craniennes paraissaient sous-cutanées, sans adhérence à l'os.

C'est sous le nom de « *myélocytomes* » et « *myélosarcomes* » qu'un certain nombre de tumeurs craniennes chez l'enfant sont rapportées, notamment dans deux leçons cliniques de M. le Professeur NOBÉCOURT (3) et dans les thèses de LÖBEL (4) et de M^{lle} KOCHANSKA. Ces termes réunissent des cas de

(1) *Arch. Argentinos de Pediatría*, mars 1931.

(2) *Société de Pédiatrie*, 16 octobre 1934 et 18 février 1936.

(3) *Clinique des Enfants. Maladies du Sang*, 1931.

(4) Paris, 1934.

chlorome avec leucémie, et des tumeurs à leucémiques. Pour ce qui est de ces dernières, la plupart des observations manquent d'examen anatomique complet. Cependant on ne peut passer sous silence l'un des cas de M. le Professeur NOBÉCOURT, avec autopsie (pratiquée par M. Léon TIXIER). L'enfant, âgé de 6 ans, avait 7 tumeurs crâniennes, de l'exophtalmie, d'autres métastases osseuses, de la fièvre et une anémie importante. A l'autopsie, un tissu de néoformation rougeâtre et mou doublait les os du crâne d'une épaisseur inégale, et remplissait les orbites. Il n'y avait *aucune tumeur viscérale*. Histologiquement les cellules, sphériques ou ovoïdes, avaient un noyau clair volumineux, nucléolé, et peu de protoplasme. Par places on trouvait « de nombreux faisceaux conjonctifs jeunes, mêlés çà et là de grosses cellules fusiformes et d'amas de cellules rondes ». M. L. TIXIER concluait « myélosarcome ».

Mais lorsqu'aux tumeurs crâniennes s'ajoute une tumeur surrénale, c'est-à-dire lorsqu'est réalisé le syndrome d'HUTCHISON, peut-on dire au moins qu'il s'agit toujours là d'une tumeur sympathique ? Cela même n'est pas démontré. Toutes les observations anciennes, celles d'Hutchison lui-même, écrites par des auteurs ignorant l'existence et les caractères histologiques des sympathomes, s'intitulaient « sarcomes à cellules rondes ». Elles ne sont plus, sauf révision histologique d'aucune utilité. Mais plus récemment, le diagnostic de « sarcome à cellules rondes » a été

porté dans des conditions toutes différentes, pour un malade de MM. PAISSEAU, JANET, PATEY et M^{me} BOULLE, qui fait l'objet de la thèse de M^{me} BOULLE (1). L'enfant, âgé de 14 mois, portait une tuméfaction de la région temporo-malaire avec ecchymose palpébrale, et une tumeur surrénale. L'examen anatomique fut fait par M. Henri Bénard, les coupes examinées également par M. le Professeur Oberling. Malgré une recherche attentive, faite avec l'arrière-pensée du sympathome, *on ne put mettre en évidence ni rosettes ni fibrilles*, et les cellules furent interprétées comme appartenant à un « sarcome à cellules rondes d'origine hémato-poïétique ».

Faut-il, avec les auteurs, se souvenir à cette occasion qu'on a parfois trouvé dans la surrénale (corticale, il est vrai), des formations myéloïdes ou plutôt myélolipomateuses, traduisant la réviviscence des éléments réticulo-endothéliaux ? (2)

Il nous paraît impossible dans ces conditions, de prétendre formuler des conclusions d'ensemble sur ces faits. De nouveaux documents anatomo-cliniques *complets* sont nécessaires.

Mais on peut souhaiter que ces singulières tumeurs cranio-orbitaires de l'enfant, de même que les tumeurs du foie des nourrissons, soient considérées à

(1) Les métastases orbitaires des tumeurs malignes de la région réno-surrénale chez l'enfant. *Thèse Paris*, 1933.

(2) Cf. *Bulletin de l'Ass. Française pour l'étude du Cancer*, 1929, p. 234. OBERLING, les formations myélo-lipomateuses.

l'avenir en tenant compte du sympathome embryonnaire.

Déjà nous pouvons dire que la découverte d'une tumeur concomitante de la région pararénale est un gros argument de probabilité en faveur du sympathome. L'examen histologique, confié à un spécialiste compétent, apportera l'élément certain. La présence de formations en rosette et de fibrilles reste en effet un criterium indiscutable. Leur signification n'est pas seulement garantie par les notions embryologiques classiques, mais encore par la connaissance de ces formes intermédiaires entre les sympathomes embryonnaires et les ganglioneuromes, où l'on trouve côte à côte rosettes et fibrilles, cellules ganglionnaires et cylindraxes.

Les faits à venir nous diront peut-être quelle est la véritable fréquence des sympathomes embryonnaires, et jusqu'où va cette singulière ressemblance qui les rapproche apparemment des tumeurs du système hématopoïétique.

CONCLUSIONS

I. - A l'occasion de deux observations nouvelles, nous avons repris la description anatomo-clinique des sympathomes embryonnaires. Ces tumeurs se manifestent, le plus souvent chez l'enfant, sous l'un des aspects suivants : tumeur isolée en un point quelconque du système sympathique ; tumeur surrénale congénitale avec métastase hépatique ; tumeur surrénale avec métastases osseuses et surtout craniennes. L'histologie des sympathomes, et leur malignité, les éloignent des ganglioneuromes. Mais il existe des formes mixtes, et plusieurs exemples de transformation indiscutable du sympathome vers le ganglioneurome.

II. - De la symptomatologie nous avons retenu quelques faits curieux : l'allure très souvent inflammatoire des foyers métastatiques lors de leur apparition ; la résorption spontanée apparemment complète de certains d'entre eux ; les oscillations que peut subir le volume de la tumeur primitive elle-même ; les poussées d'urticaire ; les modifications de la tension artérielle qui rapprochent certains sympathomes des paragangliomes.

III. - Le retentissement osseux et médullaire était remarquable dans notre observation I. Nous avons étudié radiologiquement l'infiltration du squelette par d'innombrables petites taches claires qui créent un aspect « vermoulu » des os, le soulèvement et l'épaississement du périoste, l'élargissement et la spiculation des os du crâne, la disjonction des sutures. Nous avons constaté par la ponction sternale l'envahissement de la moëlle.

Par cette affinité ostéomédullaire, dont on retrouve chez l'adulte l'équivalent dans certaines formes de carcinose osseuse généralisée, le sympathome embryonnaire peut acquérir une ressemblance clinique étonnante avec les chloromes.

IV. - Il existe chez l'enfant un syndrome très spécial, comportant des tumeurs craniennes sous-périostées, et une ou deux tumeurs orbitaires avec exophthalmie. Ce syndrome qui oriente vers l'idée d'une tumeur sanguine du type chlorome, peut aussi bien correspondre à un sympathome embryonnaire. Il est très probable que d'autres néoplasies encore sont capables de le reproduire.

V. - Le diagnostic des tumeurs sympathiques embryonnaires est parfois difficile. Cliniquement et histologiquement ces tumeurs prennent volontiers l'apparence, tantôt de tumeurs conjonctives, tantôt de maladies de système des tissus hématopoïétiques. On rencontre çà et là dans la littérature, sous des noms

divers, des observations de tumeurs multiples à propos desquelles le diagnostic de sympathome eût pu légitimement être invoqué. Le sympathome embryonnaire n'est probablement pas une tumeur exceptionnelle, et mériterait d'être mieux connu.

VI. - On ne peut actuellement considérer les sympathomes, d'après les documents existants, que comme des tumeurs redoutables engendrant des métastases. Lorsque l'habitude sera prise de les mieux dépister, peut-être confirmera-t-on l'hypothèse de MM. ROUSSY et HUGUENIN, qui sont tentés de concevoir le sympathome embryonnaire comme une « dysembryoplasie de système », *maligne ou non*.

VU : *le Doyen,*

A. BAUDOUIN.

VU : *Le Président de Thèse,*

P. LEREBoullet.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

*Le Doyen de la Faculté des Sciences
chargé des fonctions
de Recteur de l'Académie de Paris,*

MAURAIN.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE FRANÇAISE

ALEZAIS et PEYRON. — Les tumeurs dites gliomateuses des capsules surrénales. (*C. R. Soc. Biol.*, 1907, p. 311.)

— Les parasymphomes de la capsule surrénale et l'histogénèse des sympathomes embryonnaires. (*Bull. de l'Ass. Fr. pour l'étude du cancer*, 1912.)

— Histogénèse et évolution des sympathomes embryonnaires. (*C. R. Soc. Biol.*, 1920.)

BÉRARD (Pierre). — Les tumeurs communes au système nerveux sympathique et aux paraganglions : sympathomes embryonnaires et gangliononeuromes. (*Thèse Paris*, 1930.)

BERNARDBEIG et FAURE. — Un cas de sympathome. (*Bull. et Mém. de la Soc. de Chirurgie*, nov. 1933.)

BOFILL (J.). — Sympathoblastome de l'estomac. (*Société Méd. Chir. et Ph. de Toulouse*, janvier 1940.)

BOULLE (M.). — Les métastases orbitaires, des tumeurs malignes de la région réno-surrénale chez l'enfant. (*Thèse Paris*, 1933.)

CHRYSSOULIS. — Les métastases orbitaires des tumeurs malignes de la surrénale. (*Thèse Lyon*, 1924.)

COHEN (Ch.), SCHELLINCK et CORNET. — Sympathicoblastome chez un nourrisson de six semaines. (*La Pathologie Infantile*, mai 1932.)

- COMBY (J.). — Le neuroblastome sympathique. (*Arch. de Méd. des Enfants*, 1919, p. 142.)
- Tumeurs du système nerveux sympathique. (*Arch. de Méd. des Enfants*, 1938.)
- COPPEZ (H.), SIMON (S.), CLAES (E.). — Un cas de sympathicoblastome métastatique de l'orbite. (*Soc. Belge d'Ophth.*, nov. 1926, et *Archives d'Ophthalmologie*, avril 1927.)
- CORNIL, HERTZ, LELIÈVRE. — Sympathomes embryonnaires multiples (mésocoliques et ilio-pelviens). (*Soc. Anatomique*, 10 novembre 1923.)
- CURTILLET, POUJOL, LEBON (M^{me}), LEMAIRE (M^{lle}). — Sympathome de la région latérale droite du cou. (*Soc. de Méd. d'Alger*, in *Algérie Médicale*, 1937, janvier, p. 38.)
- DEBRÉ (R.), LHERMITTE (J.), UHRY (P.), PARIS et ŒHMTCHEN (M^{lle}). — Tumeur sympathique embryonnaire chez une enfant. (*Bull. Soc. Pédiatrie*, janvier 1938, p. 45.)
- DROUINEAU (M.). — Sur un cas de sympathome embryonnaire. (*Thèse Paris*, 1927.)
- DUFOUT, MARTIN, SAUTEREAU. — Sympathome embryonnaire de la surrénale droite avec énorme propagation hépatique. (*Lyon Médical*, 1925, I, p. 414.)
- ERLICH (M.). — A propos de quatre tumeurs spléniques. (*Bull. Soc. Pédiatrie*, 15 déc. 1931.)
- KIRSCHÉ. — Contribution à l'étude du neuroblastome de la médullo-surrénale. (*Thèse Bordeaux*, 1930-31.) (Cas de MM. Sabrazès et Dupérié.)
- LAUTIER et SANSINENA. — A propos d'un cas de sympathome sympathoblastique. (*Strasbourg Médical*, 25 nov. 1930, p. 747.)
- LECÈNE et LAPOINTE. — *Arch. de Méd. Expérimentale*, 1907.
- LESNÉ. — Sympathome embryonnaire avec métastases dans le foie d'un nouveau-né. (*Bull. Soc. Péd.*, 1926, p. 408.)

LESNÉ, CLÉMENT, JACQUET et HÉRAULT. — Sympathome embryonnaire avec métastases dans le foie chez un nourrisson de 2 mois. (*Arch. de Méd. des Enfants*, 1927, p. 133.)

LETULLE. — Tumeurs du grand sympathique. (*Anat. Path.*, t. I, 1931.)

LOMBARD (P.) et MONTPELLIER (J.). — Deux cas de tumeurs du sympathique abdominal chez les enfants. Sympathome surrénal. Ganglioneurome malin. (*Mém. de l'Acad. de Chir*, 30 juin 1937.)

MALDAGUE. — Un cas de neuroblastome sympathique. (*La Pathol. Infantile*, nov. 1926.)

MASSON (P.). — A propos des tumeurs surrénales. Quelques faits embryogéniques. (*Bull. de l'Ass. Fr. pour l'étude du cancer*, 1912, p. 358.)

— Les névromes ganglionnaires du grand sympathique. (*Thèse Paris*, 1909.)

— Diagnostics de Laboratoire, in *Traité de Médecine de Sergent*, 1923.

MEUNIER (M.). — Le neuroblastome sympathique. (*Arch. de Méd. des Enfants*, 1927, p. 569.)

MEUNIER (M.) et SIMON. — Un cas de neuroblastome sympathique. (*Soc. Belge de Pédiatrie*, juin 1926, et *La Pathologie Infantile*, nov. 1926.)

PEYRON (A.). — Les paragangliomes surrénaux. (*Thèse Paris*, 1917.)

QUIRIN. — Contribution à l'étude des sympathomes embryonnaires. (*Thèse Strasbourg*, 1921.)

ROCHER (H.-L.). — Un cas de volumineux sympathome embryonnaire de la région pelvienne chez un bébé de six mois. Traitement radiothérapique. Guérison se maintenant depuis 2 ans et demi. (*Paris Médical*, 19 juin 1937.)

- ROLLET et COLRAT. — Les métastases orbitaires des tumeurs de la surrénale. (*Arch. d'Ophth.*, oct. 1924.)
- ROUSSY (G.), HUGUENIN (R.), PERROT et SARACINO. — Evolution d'un cas de sympathomè embryonnaire. (*Soc. de Neurologie*, 9 janvier 1941.)
- VAN DER STRAETEN et MALDAGUE. — Quatre observations de sympathomè de la capsule surrénale avec symptômes oculaires. (*Arch. d'Ophth.*, 1933, p. 514.)

BIBLIOGRAPHIE ETRANGÈRE

- ALBERTINI et WILLI. — *Ann. Pædiat.*, déc. 1938, p. 129.
- ALYEA (E.-P.). — *South. M. J.*, sept. 1935.
- AMBERG. — *Arch. of Pediatrics*, 1904, p. 582.
- ASKIN (J.-A.) et GESCHICKTER (C.-F.). — *J. Ped. Saint-Louis*, 1935, p. 157.
- BARNEWITZ. — *Frankf. Ztschr. f. Path.*, 1922, p. 317.
- BAYLEY-BUSTAMANTE. — *Arch. Arg. de Pediat.*, juil. 1934.
- BAYLEY (P.) et CUSHING (H.). — A classification of the tumors of the glioma groupe on a histogenetic basis with correlation study of prognosis. Philadelphie, Lippincote, 1926, p. 21.
- BENEKE (R.). — *Beitr. z. Path. Anat.*, 1901, XXX, 1.
- BERGSTROM (V.-W.). — Congenital neuroblastoma of the adrenal. (*Ann. J. Clin. Path.*, nov. 1937, p. 516.)
- BIANCHI et CIERZA RODRIGUEZ. — Nov. reunion. Soc. argent. de path. reg., 1937, p. 1.018.)
- BIELSCHOWSKY (M.). — Neuroblastic tumors of the sympathetico-nervous system, in *Cytologie and cellular Pathology of the nervous system*, vol. 3, New-York.
- BLACKBURN. — Primary sarcoma of the adrenal gland. (*Am. J. of med. Sciences*, août 1906.)

- BLACKLOCK (J.-W.-S.). — Neurogenic tumors of the sympathetic system in children. (*J. Path. and Bact.*, 1934, p. 27.)
- BLUMENSAAT (C.). — Zur Kenntnis der Neuroblastome des Sympathicus beim Erwachsenen. (*Virchows arch. f. Path. Anat.*, 1928, t. 269, p. 431.)
- BONCIU et DIMITRIU. — *Rev. Sti. int. med.*, déc. 1935.
- BOYD (W.). — Three tumors arising from neuroblasts. (*Arch. Surg.*, 1926, I, p. 1.031.)
- BRÜCK. — *Jahrb. f. Kinderheilk.*, 1905, p. 84.
- BRUSA et ORLANDI. — Sympathomes embryonnaires sous-cutanés multinodulaires bénins. (*Riv. di Neurol.*, août 1939, p. 291.)
- BÜFE (W.). — Zur Diagnose der Geschwülste des sympathicus. (*Deutsche Ztschr. f. Chir.*, 1938, t. 250, p. 571.)
- BÜLBRING (E.). — Über das bösartige Neuroblastom des Sympathicus. (*Virchows Archiv.*, 1928, v. 268, p. 300.)
- BURCH (F.-E.). — Orbital metastases from malignant tumors of the suprarenal. (*Arch. of Ophth.*, mars 1932.)
- BUSCH. — Ganglioneuroblastoma sympathicum. (*Acta path. Scand.*, 1928.)
- CAPALDI. — *Frankf. Ztsch. f. Path.*, 1927, p. 83.
- CAPON. — *J. Path. and Bact.*, 1928, p. 659.
- CARTER. — On medullary malignancies of the suprarenal gland, with report of cases. (*Am. Journal of diseases of children*, 1921, p. 244.)
- CATANIA. — *Lo. Sperimentale*, 1926, p. 491.
- CHANDLER et NORCROSS. — Sympathicoblastoma. (*J. of Am. Med. Ass.*, 13 janvier 1940.)
- CIERZA, RODRIGUEZ, et BIANCHI. — *Soc. cir. de Buenos-Ayres*, 21 nov. 1934.
- CLARK (W.-C.). — *Arch. of Ophth.*, 1939, p. 575.
- COHN (M.). — *Berl. Klin. Wochenschr.*, 1894, p. 266.

- COLVILLE (H.-C.) et WILLIS (R.-A.). — *Am. J. Path.*, juillet 1933.
- CUSHING et WOLBACH. — *Transformation of a Malignant Paravertebral Sympathicoblastoma into a Benign ganglioneuroma.* (*The Am. J. of Path.*, mai 1927, t. III, p. 203.)
- CUST (N.). — *M. J. Australia*, 10 juillet 1937.
- DALTON. — *Tr. Path. Soc. London*, 1885-1898.
- DAVIDSON et HURST. — *British Journ. of Surg.*, 1927, p. 216.
- DIMITRI et ALEM. — *Revue Neurol. de Buenos-Ayres*, 1938, juillet, p. 33.
- DOANE et SOLIS COHEN. — Symmetrical adrenal neuroblastoma metastasizing to the right auricle. (*J. A. M. A.*, 21 août 1937.)
- DOUB (H.-P.). — The Roentgen aspect of sympathetic neuroblastoma. (*J. A. M. A.*, 9 octobre 1937.)
- DUNN. — *Journ. of Path. and Bact.*, 1915, p. 456.
- ECKARDT (F.). — *Monatschr. f. Kinderh.*, 1934, p. 127.
- ELIZALDE et MONSERRAT. — *Hosp. argent.*, 15 oct. 1934.
- ERNOULD (H.) et PICARD (E.). — Sympathome sympathogonique des surrénales avec métastases multiples. Cas avec hypertension artérielle paroxystique. (*Revue Belge des Sciences médicales*, 1934, p. 223.)
- EVANGELISTI (T.). — *Riv. di pat. nerv.*, nov.-déc. 1935.
- FELS (E.). — Unreifes ganglioneurom (sympathoblastom) des Kleines Beckens. (*Zentralbl. für Gynäk*, 1933, p. 89.)
- FLEMING (A.) et DAVIDSON (J.). — A case of neuroblastoma, neurocytoma. (*Edimburg Medical Journal*, juillet 1925.)
- FRANCK. — *Beitrag zum Klin. Chirurgie*, janvier 1910.
- FREUND. — *Frankf. Zeitschr. Path.*, 1913, p. 266.
- FREW (R.-S.). — *Quart. J. Med.*, 1911, p. 123.
- FROST (T.-T.) et WOLGAW (S.-E.). — Intrathoracic sympathoblastoma producing the symptomatology of a superior pulmonary sulcus tumor. (*Am. J. Cancer*, mars 1936, p. 483.)

- GAGEL (O.). — Primaeren tumoren der peripheren Vegetationsnerven system, in *Handbuch der Bunuke*, O. Förster, vol. IX, 1936, p. 229.
- GAREISO (A.), VERGNOLLE (M.-J.); PETRE (A.-J.). — Tumor suprarrenal metastasis in hipofisis, paralisis del motor ocular comun, hemorragica cerebral. (*Revista Medica Latino Americana*, oct. 1935.)
- GEISLER et SCHEIN. — *Arch. f. Kinderh.*, 25 juillet 1930.
- GLOMSET. — *Arch. of Int. Med.*, 1915, p. 341.
- GOETERS. — *Kinderärztl. Praxis*, 5 janvier 1940.
- GREENTHAL et EPSTEIN. — *Arch. Pediat.*, 1939, p. 561, sep.
- GREIG (D.-M.). — *Edimburg Medical Journal*, 1929, p. 25.
- GUNBY. — *Am. J. Med. Sciences*, 1929, p. 207.
- HAGSTROM (H.-T.). — Fœtal dystocia due to metastatic neuroblastoma of the liver. (*Am. J. of Obst. and Gyn.*, may 1930, p. 673.)
- HARLITZ. — *Arch. of Int. Med.*, 1915, p. 312.
- HARTUNG (A.) et RUBERT (S.-R.). — Röntgen aspects of sympathetic neuroblastoma. (*Radiology*, may 1935.)
- HEDERSTAL. — *Nord. med. tidskr.*, 31 oct. 1936.
- HENLE. — *Am. J. Roentgen.*, 1928, p. 414.
- HERTZ et SECHER. — *Hospitaltid.*, 1917, p. 45.
- HERXHEIMER. — *Beitr. f. Path. Anat.*, 1914, p. 112.
- HEULT. — Röntgen findings in Neuroblastoma. (*Am. J. Radiology*, nov. 1929, p. 414.)
- HOLMES (G.-W.) et DRESSER (R.). — Roentgenologic observations in Neuroblastoma. (*J. A. M. A.*, oct. 1927, p. 1246.)
- HUTCHISON (R.). — Suprarrenal sarcoma in children with metastases in the skull. (*Quart. J. Med.*, 1907, p. 33.)
- JORGE (J.-M.), BRACHETTO-BRIAN et NODELMAN. — *Soc. cir. Buenos-Ayres*, 20 juin 1934.
- JUNGURICHEL. — *Ztschr. f. Kinderh.*, 1929, p. 571.

- KATO (K.) et WACHTER (H.-E.). — *J. Ped.*, avril 1938.
- KELLERT, ELLIS. — *Proc. Path. Soc. Eastern* (New-York), oct. 1935.
- KIRSCH. — *Arch. franco-belges de Chirurgie*, févr. 1932.
- KLEIN (J.). — Neuroblastoma of the adrenal with multiple metastases. (*Amer. J. Med. Sciences*, 1932, t. 184, p. 491.)
- KROHN (S.-E.) et KENNEDY (W.-J.). — *J. Urol.*, sept. 1938.
- KUHN (H.-S.). — *Am. J. Opht.*, juin 1939; p. 642.
- KÜSTER. — Über Gliome der Nebennieren. (*Virchows Archiv.*; 1905, t. 180, p. 117.)
- KWARTIN (B.) et TWISS (D.-R.). — *Am. J. of Dis. of Children*, juillet 1927, p. 61.
- LAND (F.-T.). — Malignant tumor of superior cervical ganglion. (*Brit. J. Surg.*, oct. 1935.)
- LANDAU. — *Frankf. Ztschr. f. Path.*, 1912-1913. *Verhandl. d. Int. Path., Cong.*, Turin, 1911. *Ztrbl. f. allg. Path.*, 23, 12, 1912.
- LAKE (W.-F.) et AYERS. — *South. M. J.*, sept. 1938.
- LAW (W.). — Adrenal Neuroblastoma; (*Lancet*, 19 nov. 1932, p. 1101.)
- LEDERER. — Neuroblastoma of suprarenal gland. (*Journ. of Cancer Research*, 1926, p. 377.)
- LE FÈVRE (W.). — *J. Michigan M. Soc.*, févr. 1936.
- LEHMAN (E.-F.). — *J. Med. Research*, 1917, p. 309. Adrenal neuroblastoma in infancy, 15 year survival. (*Ann. Surg.*, 1932, p. 473.)
- LEINFELDER (P.-J.). — Ocular complications in Neuroblastoma. (*Amer. J. Opht.*, oct. 1935.)
- LEITCH et VANGO. — *Am. J. of Dis. of Children*, 1925, p. 738.
- LEWIS (D.) et GESCHICKTER (C.-F.). — *Arch. Surg.*, Chicago, 1934.

- LIGHTWOOD (R.). — Adrenal neurocytoma with cranial metastases. Hutchison's type of suprarenal sarcoma. (*Proc. of the R. Soc. Medicine*, mai 1932.)
- LIPSET et GLANZMANN. — *Kinderrärztl. Praxis*, sept.-oct. 1935.
- LLOYD (M.-S.). — Sympathicoblastoma of 2d dorsal sympathetic ganglion.. (*Am. J. Surg.*, sept. 1935, p. 477.)
- LYON. — Neurocytoma. (*Am. J. of Dis. of Ch.*, 1929, p. 676.)
- MALISOFF. — *J. Urology*, mars 1939, p. 266.
- MARCHAND. — *Virchows Archiv.*, 1880, p. 477.
- *Festschr. f. Virchow Internat. Beil. z. Wissen.*, 1891.
- MARTIUS. — Maligner Sympathoblasten tumor des Hals sympathicus. (*Frankf. Zeitschr. f. Path.*, 1918.)
- MATZDORFF. — Das Sympathogonion der Nebenniere. (*Virchows Archiv*, 1927, t. 266, p. 410.)
- MELTZER, SARA. — Neuroblastoma occurring in adults. (*Canadian Med. A. J.*, 1926, p. 647.)
- MEYER (A.-H.). — *Ugesk. f. Laeger*, févr. 1931.
- MEYER (H.-S.). — *J. Ped.*, avril 1934.
- MITTELBACH (M.) et SZEKELY (P.). — Ein Fall von Neuroblastom des Nebennierenmarkes mit mehreren Missbildungen. (*Frankf. Ztschr. f. Path.*, 1935, t. 47, p. 517.)
- NAMARA, HENNEGER, LYTLE. — *J. Iowa M. Soc.*, mars 1934.
- NAKATANI. — *Tr. soc. path. jap.*, 1934, p. 581.
- NERI (A.). — *Arch. ital. di anat. e istol. pat.*, sept.-oct. 1934.
- NETZEL (H.). — Ein Fall von melaninbildendem Sympathicoblastom. (*Frankf. Ztschr. f. Path.*, 1938, t. 52, p. 511.)
- ORIA (J.). — *Ann. Fac. Méd. da Univ. de São Paulo*, 1937, p. 5.
- ORR. — Sarcoma of suprarenal capsules in a child aged seven weeks. (*Edimburg Medical Journal*, 1900.)
- PARKER. — Diffuse sarcoma of the liver probably congenital. (*Trans. Path. soc., London*, 1880, p. 290.)

- PEPPER (W.). — A study of congenital sarcoma of the liver and suprarenal. (*Am. J. Med. Sc.*, 1901, p. 287.)
- PETERMAN (M.-G.). — Suprarenal tumor with metastases. (*Am. J. of Dis. of Children*, mars 1932.)
- PETERS (H.-L.), HORN (B.). — *Am. J. Med. Sc.*, sept. 1934, p. 372.
- PICK. — Das ganglioma embryonale sympathicum (sympathoma embryonale). (*Berliner Med. Gesellschaft*, nov. 1911 et *Berl. Klin. Wochenschrift*, 1912, p. 16.)
- PICK et BIELCHOWSKY. — *Berl. Klin. Woch.*, 1913, p. 16 et *Ztschr. f. d. ges. Neurol. und Psych.*, 1911, p. 391.
- QUACKENBOSS et VERHOEFF. — Tumor of the adrenal gland with metastasis in the orbit. (*Trans. of the Am. opht. soc.*, 1910.)
- REDMAN (J.-L.), AGERTY, BARTHMAIER et FISHER. — Adrenal neuroblastoma. (*Am. J. of Dis. of Child.*, nov. 1938, p. 1097.)
- REURINCK. — *Acta paed.*, 1938, p. 78.
- RHEA (L.-J.) et MEAD (C.-L.). — *J. Pediat.*, janv. 1937.
- RINSCHIED (J.). — Zur Morphologie der Neuroblastom des Nebennierenmarkes. (*Virchows Arch. f. Path. Anat.* 1936, t. 297, p. 508.)
- RITTER. — *Am. Journal of Pathology*, 1925, I, 519.
- ROBERTSON. — *Virchows Arch. f. Path. Anat.*, 1915, p. 147.
- ROME (M.). — Contribution à l'étude des sympathomes embryonnaires. (*Revue Belge des Sciences Médicales*, août 1931, p. 853.)
- RUKSTINAT et COUNTRYMAN. — Neuroblastie Thoracique. (*Tr. Chicago Path. Soc.*, 1929, p. 162.)
- RUPILIUS (K.). — *Ztschr. f. Kinderh.*, 1933, p. 708.
- DE RUYTER. — *Arch. f. Klin. Chirurg.*, 1890.
- SANTAMARIA et BOLOGNESI. — *Rev. Soc. Pediat. de Rosario*, 1939, p. 1.
- SAPHIR (O.). — *Arch. of Path.*, avril 1927, p. 207.
- SCHILDER. — *Frankfurt. Ztschr. f. Path.*, 1909.

- SCOTT (E.) et PALMER (D.-M.). — *Am. J. Cancer*, juillet 1932, p. 903.
- SCOTT (E.), OLIVER (M.-G.) et OLIVER (M.-H.). — Sympathetic tumors of the adrenal medulla. (*Am. J. Cancer*, 1933, p. 396.)
- SEAR. — *Australian and New-Zealand J. Surg.*, avril 1933.
- SEEFELDER. — Orbitale metastase einer Neuroblastoma Sympathicum. (*Arch. f. Augenheilk.*, 1922, p. 7.)
- SLULLITEL (I.). — *Rev. Med. del Rosario*, juillet 1937.
- SMITH (J.). — A case of adrenal neuroblastoma. (*Lancet*, 3 déc. 1932, p. 1214.)
- SNELLING (E.-E.), BROWN (A.) et ERB (I.-H.). — *Arch. of Dis. in Ch.*, 1934.)
- SPRENG (A.). — *Schweiz. Med. Wochens. Chr.*, 21 nov. 1936.
- STARTZ (I.-S.) et ABRAMS (J.). — *Radiology*, févr. 1938.
- STERN (R.-O.) et NEWNS (G.-H.). — Tumours of the sympathetic nervus system in children. A study of 25 cases. (*Arch. of Dis. in childhood*, 1937, p. 267.)
- STOLZ (J.) et KUCEROVA. — *Casop. lek. cesk.*, sept. 1936.
- STURGIS (M.-C.). — Sympathoblastoma of vagina. Two cases. (*Am. J. Obs. and Gynec.*, 1934, p. 425.)
- STURTEVANT (C.) et KELLY (T.-C.). — Neurocytoma of the left suprarenal gland. (*Am. J. of Dis. of Children*, 1927, p. 590.)
- SUSSIG. — *Pathologica*, 1928, p. 551.
- SYMMERS. — A recurrent neuroblastoma of the scapular region. (*J. A. M. A.*, févr. 1913, p. 337.)
- TIDSWELL (F.) et SEAR (H.-R.). — Neuroblastoma. (*Austr. and N. Zeal. J. Surg.*, 1933, 2, 370.)
- TILESTON et WOLBACH. — *Am. J. Med. Sc.*, juin 1908, p. 871.
- USINGER et SLULLITEL. — *Rev. soc. pediat. de Rosario*, 1939, p. 87.
- VAN VEEN. — *Jahrb. f. Kinderh.*, déc. 1928, p. 214.
- VILLATA. — *Arch. per. le Sc. Med.*, 1929, p. 318.

- VIRCHOW. — *Die Krankheiten Geschwülste*, 1864, II, p. 149.
- WAHL. — *Journ. of Med. Research*, 1914, p. 205.
- WAHLGREN et RUDBERG. — Sympathome intrathoracique chez l'enfant. *Aeta Paediat.*, 1939, t. 25, p. 292.
- WEBER (F.-P.). — Suprarenal sarcoma of the Robert Hutchison type. (*Brit. Journ. of Children's Diseases*, juillet 1920.)
- WEBSTER. — *M. J. Australia*, févr. 1939, p. 193.)
- WENDEL (W.). — Über das Sympathoblastom. (*Ztrbl. f. Chir.*, 1936, I, p. 8.)
- WESSELY. — Ein bisher noch nicht beschriebener Fall von orbital-tumor. Metastase eines Neuroblastoms bzw. Sympathoma embryonale der Nebenniere. (*Arch. f. Augenheilk.*, 1919.)
- WIESEL. — Bemerkungen zu der Arbeit Küsters über gliome der Nebenniere. (*Virchows Archiv*, 1905, p. 553.)
- WOLBACH (S.-B.) et MORSE (J.-L.). — Neuroblastoma sympathicum. (*Am. J. of Dis. of Ch.*, août 1918.)
- WOLLSTEIN. — *Surg. Gynec. Obst.*, 1928, t. 46, p. 774.
- WRIGHT (J.-H.). — Neurocytoma or Neuroblastoma. A kind of tumor not generally recognized. (*J. Exp. Med.*, New-York, 1910, p. 556.)
- ZANETTI. — *Il Policlinico*, 19 août 1929.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
LES SYMPATHOMES EMBRYONNAIRES	15
Définition et historique	15
Anatomie pathologique	20
ETUDE CLINIQUE	32
Malignité. — Radiothérapie	45
OBSERVATIONS	55
REMARQUES SUR QUELQUES PARTICULARITÉS DE LA SYMPTOMA- TOLOGIE	71
L'ENVAHISSEMENT OSSEUX ET MÉDULLAIRE	79
LES CONDITIONS DU DIAGNOSTIC	103
CONCLUSIONS	123
BIBLIOGRAPHIE	127

IMPRIMERIE SPECIALE DE LA LIBRAIRIE ARNETTE
